

# **UNTERSUCHUNGEN ZUM FETTSÄURESTOFFWECHSEL BEI KORONARER HERZKRANKHEIT**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
Nuklearmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Wolf-Stefan Richter  
geboren am 21. September 1962 in Berlin

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek  
Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Felix

eingereicht am: 09. März 2001  
Datum der Habilitation: 02. Oktober 2001

Gutachter: 1. Prof. Dr. Hans-Jürgen Biersack  
2. Prof. Dr. Frank Grünwald

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>I Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>1 Koronare Herzkrankheit</b>	<b>12</b>
1.1 KHK und neue ischämische Syndrome . . . . .	12
1.2 Myokardiales stunning . . . . .	13
1.3 Ischämische Präkonditionierung . . . . .	14
1.4 Ischämie und hibernierendes Myokard . . . . .	15
1.5 Nicht-invasive bildgebende Diagnostik bei KHK . . . . .	18
<b>2 Myokardialer Energiestoffwechsel</b>	<b>22</b>
2.1 Substratinteraktionen . . . . .	22
2.2 Myokardialer Glukosemetabolismus . . . . .	25
2.3 Myokardialer Fettsäuremetabolismus . . . . .	27
2.4 Lipide in Ischämie und Reperfusion . . . . .	28
2.5 Folgen des gestörten Lipidmetabolismus . . . . .	30
<b>3 Metabolismus in Ischämie und Reperfusion</b>	<b>33</b>
3.1 Fettsäureextraktion . . . . .	33
3.2 Fettsäureoxidation . . . . .	35
3.3 Fettsäure-Inkorporation in den Lipid-Pool . . . . .	39
3.4 Sauerstoffverbrauch . . . . .	40
3.5 Glukoseoxidation . . . . .	40

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	<i>3</i>
<b>4 Entwicklung markierter Fettsäuren</b>	<b>43</b>
4.1 Markierte Alkyl-Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -HDA) . . . . .	45
4.2 Aromatische Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -IPPA) . . . . .	46
4.3 Isosterische Analoga ( $^{18}\text{F}$ -FTHA) . . . . .	50
4.4 Verzweigt-kettige Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP) . . . . .	52
 <b>II Fragestellung der Arbeit</b>	 <b>55</b>
<b>5 Fragestellung</b>	<b>56</b>
 <b>III Experimentelle Studien</b>	 <b>58</b>
<b>6 Tierexperimentelle Untersuchungen</b>	<b>59</b>
6.1 Retrograde Perfusion nach Langendorff . . . . .	59
6.2 Methodik der Tierexperimente . . . . .	60
6.2.1 Präparation . . . . .	60
6.2.2 Analyse der kapillären $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik . . . . .	61
6.2.3 Radiopharmaka . . . . .	65
6.2.4 Parameter der linksventrikulären Kontraktilität . . . . .	65
6.2.5 Statistik . . . . .	65
 <b>7 Einfluß der Flußrate</b>	 <b>66</b>
7.1 Einleitung . . . . .	66
7.2 Studienprotokoll . . . . .	66
7.3 Ergebnisse . . . . .	67
7.4 Diskussion . . . . .	70
7.4.1 $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion . . . . .	70
7.4.2 $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake . . . . .	74
7.4.3 Limitationen . . . . .	75

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	4
<b>8 Effekt von Insulin</b>	<b>77</b>
8.1 Einleitung . . . . .	77
8.2 Studienprotokoll . . . . .	77
8.3 Ergebnisse . . . . .	78
8.4 Diskussion . . . . .	81
8.4.1 Bisherige Studien . . . . .	82
8.4.2 Insulineffekte im untersuchten Modell . . . . .	83
8.4.3 Limitationen . . . . .	86
<b>9 Reperfusion</b>	<b>87</b>
9.1 Einleitung . . . . .	87
9.2 Studienprotokoll . . . . .	87
9.3 Ergebnisse . . . . .	88
9.3.1 Referenzphase . . . . .	88
9.3.2 Reperfusionsphase . . . . .	89
9.4 Diskussion . . . . .	92
9.4.1 Extraktion . . . . .	97
9.4.2 Kontraktion . . . . .	98
9.4.3 Kapilläres PS-Produkt . . . . .	99
9.4.4 Limitationen . . . . .	99
9.4.5 Folgerungen . . . . .	100
<b>IV Klinische Studien</b>	<b>101</b>
<b>10 Dynamische SPECT: Computersimulationen</b>	<b>102</b>
10.1 Einleitung . . . . .	102
10.2 Material und Methoden . . . . .	103
10.2.1 Implementierung der SPECT-Simulation . . . . .	103
10.2.2 Simulation der dynamischen $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT . . . . .	107

10.2.3	Bewertung des rekonstruierten Schnittbilds . . . . .	108
10.3	Ergebnisse . . . . .	109
10.4	Diskussion . . . . .	111
10.4.1	Ergebnisse der Simulationen . . . . .	112
10.4.2	Limitationen . . . . .	113
<b>11</b>	<b>Myokardiales stunning 1</b>	<b>115</b>
11.1	Einleitung . . . . .	115
11.2	Patienten und Methodik . . . . .	115
11.2.1	Patienten . . . . .	115
11.2.2	Studienprotokoll . . . . .	116
11.2.3	Statistik . . . . .	120
11.3	Ergebnisse . . . . .	120
11.4	Diskussion . . . . .	125
11.4.1	Bisherige Studien mit $^{123}\text{I}$ -BMIPP und $^{123}\text{I}$ -IPPA . . . . .	125
11.4.2	Kinetik von $^{123}\text{I}$ -IPPA bei Patienten nach Infarkt . . . . .	127
11.4.3	Diagnostische Genauigkeit . . . . .	130
11.4.4	Limitationen . . . . .	131
<b>12</b>	<b>Myokardiales stunning 2</b>	<b>132</b>
12.1	Einleitung . . . . .	132
12.2	Methodik . . . . .	132
12.2.1	Patienten . . . . .	132
12.2.2	Studienprotokoll . . . . .	133
12.2.3	Statistik . . . . .	135
12.3	Ergebnisse . . . . .	135
12.4	Diskussion . . . . .	136

<b>13 Chronisch dysfunktionales, vitales Myokard</b>	<b>141</b>
13.1 Einleitung . . . . .	141
13.2 Patienten und Methodik . . . . .	142
13.2.1 Patienten . . . . .	142
13.2.2 SPECT . . . . .	142
13.2.3 Koronarangiographie . . . . .	145
13.2.4 Definition hibernierenden Myokards . . . . .	145
13.2.5 Statistik . . . . .	146
13.3 Ergebnisse . . . . .	146
13.3.1 Auswertung in Abhängigkeit von den koronaren Perfusionsgebieten . . . . .	147
13.3.2 Auswertung in Abhängigkeit von den szintigraphisch definier- ten Segmenten . . . . .	149
13.4 Diskussion . . . . .	152
13.4.1 Pathophysiologie hibernierenden Myokards . . . . .	152
13.4.2 Interpretation der eigenen Daten . . . . .	157
13.4.3 Nachweis hibernierenden Myokards in der <sup>201</sup> Tl-Myokard- szintigraphie . . . . .	160
13.4.4 Limitationen . . . . .	162
 <b>V Wertung der Ergebnisse und Ausblick</b>	 <b>164</b>
 <b>VI Literaturverzeichnis</b>	 <b>167</b>

# **Zusammenfassung**

# Zusammenfassung

Die nicht-invasive bildgebende Diagnostik hat bei koronarer Herzkrankheit einen wichtigen Stellenwert für die Diagnosestellung und Therapieplanung. In diesem Zusammenhang liefern nuklearmedizinische Verfahren wichtige Daten zur Gewebsperfusion und erlauben die bildliche Darstellung und Quantifizierung relevanter Details des kardiomyozytären Stoffwechsels. Die quantitativ bedeutendste Methode der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik ist die Perfusionsszintigraphie mit  $^{201}\text{Tl}$  oder einem der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Tracer (Sestamibi, Tetrofosmin). Die Perfusionsszintigraphie gibt eine Darstellung der Perfusionsverhältnisse auf zellulärem Niveau während Belastung und Ruhe und erlaubt zusätzlich die Einschätzung der myokardialen Vitalität.

Neben der Darstellung der Myokard-Perfusion ist die Untersuchung des myokardialen Energiestoffwechsels von besonderem Interesse, da jegliche Kontraktion auf der Bereitstellung einer ausreichenden Menge energiereicher Phosphate beruht und Störungen des Energiestoffwechsels zu unmittelbaren Konsequenzen für die Kontraktion führen. In der klinischen Diagnostik hat sich die Darstellung des myokardialen Glukosestoffwechsels mit  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose (FDG) durchsetzen können und gilt als Goldstandard für den Vitalitätsnachweis.

Jede Perfusionsstörung wirkt sich unmittelbar auf den myokardialen Energiehaushalt aus. Als Indikator für die Störung des Energiehaushalts kann die veränderte Nutzung unterschiedlicher energieliefernder Substrate dienen. Die Folgen von Koronarstenosen für den kardiomyozytären Energiehaushalt lassen sich demnach durch die veränderte Nutzung radioaktiv markierter Substrate erfassen und bildlich mittels nuklearmedizinischer Methoden darstellen. Während die Darstellung des myokardialen Glukosestoffwechsels bereits Eingang in die klinische Diagnostik gefunden hat, ist die Analyse des kardialen Lipidmetabolismus aufgrund der Komplexität der möglichen Stoffwechselwege schwieriger und bislang ohne klinische Bedeutung. Lipide sind aber — zumindest theoretisch — von besonderem Interesse, da ihre Oxidation einerseits für den



Hauptteil der ATP-Produktion verantwortlich ist und andererseits Abbauprodukte aus dem Lipidstoffwechsel zu einer Schädigung des Herzens beitragen können.

Das Ziel dieser Arbeit war dementsprechend die Bestimmung der Extraktion langkettiger Fettsäuren in (chronisch) ischämischem (hibernierendem) und in reperfundiertem ("stunned myocardium") Myokard. Als Fettsäure wurde  $^{123}\text{I}$ -Iodophenyl-Pentadekansäure verwendet, die vergleichbar mit Palmitinsäure in die Zellen aufgenommen und dann entweder der  $\beta$ -Oxidation zugeführt oder in intrazelluläre Lipidpools integriert wird.

Im ersten Teil der Arbeit erfolgten Experimente mit isolierten Rattenherzen, die flußkonstant nach Langendorff perfundiert wurden. Der Fettsäuremetabolismus wurde mittels Indikator-Verdünnungsmethode untersucht, wobei  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin als intravaskulärer Referenztracer diente. Es erfolgten Experimente zur Charakterisierung der Fettsäure-Extraktion während unterschiedlicher Flußraten und während 90minütiger Reperfusion nach 20minütiger Ischämie (Flußreduktion auf 25% des Kontrollwertes). Als Perfusat diente eine modifizierte Krebs-Henseleit-Lösung, der entweder 10 mmol/l Glukose oder 10 mmol/l Glukose + 5 I.E./l Alt-Insulin zugesetzt wurden.

Die Ergebnisse der Untersuchungen am isolierten Rattenherz zeigen, daß die Extraktion von Fettsäuren auch in (akut) minderperfundiertem Myokard erhalten ist. Die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion stieg bei Reduktion des Blutflusses zunächst exponentiell und bei Reduktion unter 25% des Kontrollflusses mehr als exponentiell an. Bei Zusatz von Insulin zum Perfusat war die Beziehung zwischen Fluß und Fettsäure-Extraktion qualitativ nicht verändert. Quantitativ ergaben sich Differenzen, die insbesondere das Ausmaß der Nettoextraktion bei hohen Flußraten betrafen (höher bei Zusatz von Insulin).

Während Reperfusion hing die Fettsäureextraktion von der Zusammensetzung des Perfusats ab. Bei Insulinzusatz (gute intrazelluläre Glukoseverfügbarkeit) war die Fettsäureextraktion reduziert, ohne Insulinzusatz diskret gesteigert. Die Erholung der Wandbewegung ging der Normalisierung der Fettsäureextraktion zeitlich voraus. Das kapilläre Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt (PS-Produkt) für  $^{123}\text{I}$ -IPPA war in beiden Perfusatgruppen während Reperfusion deutlich auf 20–30% des Kontrollwerts vermindert. Der Abfall des PS-Produkts ist primär Ausdruck einer Ischämie- (oder Reperfusions-) assoziierten Endothelschädigung mit verminderter Permeabilität für  $^{123}\text{I}$ -IPPA.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Dabei handelte es sich einerseits um Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit ef-

fektiver Reperfusion (“stunning”) und andererseits um Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (“hibernation”). Die Ergebnisse der Patientenuntersuchungen zeigen (ähnlich wie die Daten der Experimente am isolierten Herzen), daß sich myokardiales stunning und hibernation durch unterschiedliche Muster der Fettsäureverwertung unterscheiden. Chronisch minderperfundiertes Myokard zeigte eine erhaltene Fettsäureextraktion, während die Fettsäureaufnahme in reperfundiertem Myokard vermindert war. In reperfundiertem Myokard überdauerte die Reduktion der Fettsäureextraktion die Störung der regionalen Wandbewegung.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Experimente am isolierten Herzen wie auch der Patientenstudien, daß durch Szintigraphie mit radioaktiv markierten Fettsäuren unterschiedliche ischämische Syndrome (stunning, hibernation) differenziert werden können. Allerdings ist die Störung der Fettsäureextraktion unspezifisches Zeichen einer Myokardschädigung und auch nach Beseitigung des schädigenden Einflusses noch über einen relativ langen Zeitraum nachweisbar. Der potentielle klinische Nutzen der Fettsäureszintigraphie wird erheblich davon abhängen, inwieweit es gelingt, unterschiedliche Fettsäure-Verwertungsmuster mit der individuellen Prognose eines Patienten zu korrelieren.

# **I**

## **Einleitung**

# 1

## Koronare Herzkrankheit

### 1.1 KHK und neue ischämische Syndrome

Erkrankungen des Herz–Kreislauf–Systems, darunter insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK), sind in den westlichen Ländern für etwa die Hälfte aller Todesfälle verantwortlich. Die medizinische und wirtschaftliche Bedeutung von Herzkrankheiten läßt sich an der Zahl der durchgeführten Eingriffe ablesen: In der Bundesrepublik Deutschland wurden 1997 über 500.000 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen, knapp 150.000 Interventionen am Koronarsystem und knapp 100.000 Eingriffe unter Einsatz der Herz–Lungen–Maschine durchgeführt.

In den letzten Jahren konnten die pathophysiologischen Konzepte zur KHK erheblich erweitert werden. Die traditionelle Sicht, daß das Ausmaß der Wandbewegungsstörung dem Ausmaß an myokardialer Nekrose entspricht, wird zunehmend in Frage gestellt. Es gilt als akzeptiert, daß eine Kinetikstörung auch bei erhaltener Vitalität auftreten kann und einer interventionellen/chirurgischen oder medikamentösen Therapie zugänglich ist. Ebenso konnte gezeigt werden, daß eine oder mehrere kurze Ischämieepisodes die Resistenz der Kardiomyozyten gegenüber nachfolgenden, längerdauernden Ischämieereizen nicht reduzieren, sondern im Gegenteil zu einer verbesserten Ischämietoleranz beitragen. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Vorstellungen werden als myokardiales “stunning”, ischämische Präkonditionierung und “hibernation” bezeichnet und unter den Begriff der “neuen ischämischen Syndrome” subsummiert [89].

## 1.2 Myokardiales stunning

Heyndrickx et al. [146] beschrieben 1975 erstmals eine regionale Kontraktionsstörung, die durch eine 5minütige Koronarokklusion provoziert wurde und die nach Ende der Perfusionsminderung trotz kompletter Reperfusion und erhaltener Vitalität über drei Stunden persistierte. In weiteren Studien konnte in gleicher Weise eine verzögerte funktionelle Erholung nach unterschiedlichen Ischämieereizen belegt werden (u.a. [29] [145] [416]). Diese als myokardiales stunning bezeichnete reversible postischämische Kontraktionsstörung galt zunächst als Produkt einer “künstlichen” Laborsituation, hat aber mit Einführung der Lysetherapie und der Akut-Intervention bei Myokardinfarkt zunehmend klinische Bedeutung erlangt. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, daß stunning auch in anderen Situationen mit globaler (z.B. während Kardioplegie bei Herzoperationen oder Herztransplantationen) oder regionaler (vasospastische Syndrome, instabile Angina pectoris, nach Belastungstests) Ischämie auftritt (Übersicht in [24] und [28]). Stunning wird zum klinischen Problem, wenn das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion zu einem Low-Output-Syndrom beiträgt.

Die Pathophysiologie von stunning wird derzeit mit zwei Hypothesen erklärt: der Sauerstoffradikal-Hypothese und der Kalzium-Hypothese. Beide Hypothesen erklären unterschiedliche Aspekte von stunning, schließen sich nicht gegenseitig aus und können in ein gemeinsames Modell integriert werden [28].

Die Sauerstoffradikalhypothese postuliert, daß stunning durch Sauerstoffradikale wie das Superoxidanion ( $\cdot\text{O}_2^-$ ), Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und das Hydroxylradikal ( $\cdot\text{OH}$ ) verursacht wird, die insbesondere in der frühen Reperfusionsphase entstehen. Experimentelle Evidenz für die pathogenetische Bedeutung der Sauerstoffradikale liefern Studien, in denen eine Besserung der postischämischen Funktionsstörung durch Radikalfänger belegt werden konnte [27] [85] [125] [159] [183] [265] [299]. Potentielle intrazelluläre Zielstrukturen, die durch Sauerstoffradikale geschädigt werden, sind das Sarkolemm, die Myofilamente und das sarkoplasmatische Retikulum.

Die Kalzium-Hypothese sieht stunning als Resultat einer intrazellulären Kalzium-Überladung. Die Kalzium-Überladung ist direkte Folge der  $\text{H}^+$ -Akkumulation während Ischämie, die in der Reperfusionsphase über den  $\text{H}^+/\text{Na}^+$ -Austausch zunächst zu einer  $\text{Na}^+$ -Überladung und dann insbesondere über die gesteigerte Aktivität der  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -Pumpe zu einem Kalzium-Einstrom führt [28] [394]. Die Aktivierung Kalzium-abhängiger Proteasen (“calpains”) soll dann eine Schädigung kontraktile Proteine verursachen. Matsumara et al. [236] und Gao et al. [107] konnten in reperfundiertem,

kontraktionsgestörten Myokard in der Tat eine Degradation von  $\alpha$ -Actinin und Troponin I nachweisen, die in der Folge auch von anderen Autoren bestätigt wurde [402]. Auch Sauerstoffradikale können wahrscheinlich über eine Veränderung der Membranpermeabilität oder eine Beeinflussung von membranständigen Ionenpumpen zur intrazellulären Kalziumakkumulation beitragen.

### 1.3 Ischämische Präkonditionierung

Wird Myokard kurzen Ischämieepisoden mit nachfolgender Reperfusion ausgesetzt, toleriert es eine nachfolgende, längerdauernde Ischämie besser als ohne "Vorbehandlung". Diese verbesserte Ischämietoleranz wurde 1986 von Murry et al. [263] erstmals beschrieben und als "ischemic preconditioning" (ischämische Präkonditionierung) bezeichnet. Daten klinischer Studien weisen darauf hin, daß eine Präkonditionierung auch bei menschlichen Herzen möglich ist [175]. Die Präkonditionierung gilt als stärkster in vivo-Schutzmechanismus gegen Ischämie-Schäden [173].

Nach einem präkonditionierenden Stimulus lassen sich zwei Phasen der Myokardprotektion nachweisen: eine frühe Phase, die nach 1–3 Stunden endet ("early preconditioning"), und eine späte im Zeitraum von 24 bis 72 Stunden ("late preconditioning", "second window of protection") [167] [173] [229] [432]. Die ursprüngliche Definition von "ischemic preconditioning" bezog sich lediglich auf die Reduktion Ischämiebedingter Nekrosen. Inzwischen konnte aber auch ein Effekt auf das Ausmaß der postischämischen Dysfunktion (stunning) [8] [288] und das Auftreten von Arrhythmien [131] [365] nachgewiesen werden. Die Berichte über den Schutz vor stunning und Arrhythmien sind aber nicht gleichermaßen konsistent wie die Berichte über die Reduktion letaler Zellschäden. Darüberhinaus ist unklar, ob der Schutz vor den unterschiedlichen Ischämie-Schäden durch identische Mechanismen vermittelt wird [173] [309]. Bei lange dauernder Ischämie (über 90 min in einigen Modellen) geht die durch Präkonditionierung erworbene Ischämietoleranz verloren [269].

Die der Präkonditionierung zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht vollständig geklärt. In der ursprünglich von Downey et al. formulierten Hypothese nehmen die Aktivierung von Proteinkinase C (PKC) und ihre Translokierung in die Zellmembran eine zentrale Bedeutung ein [46] [115] [249] [293]. Diese Aktivierung erfolgt durch unterschiedliche Stimuli (insbesondere NO mit nachfolgender Bildung von Peroxynitrit und Sauerstoffradikalen [26] [57], aber auch über Adenosin-, Bradykinin-, Opiat-

Rezeptoren [250] [352]) und wird über eine Aktivierung der Phospholipase C mit Freisetzung von Diacylglycerol vermittelt. Die PKC soll insbesondere über eine Aktivierung ATP-abhängiger Kalium-Kanäle in Sarkolemm und mitochondrialen Membranen den Schutz der frühen Präkonditionierung bewirken [126].

Demgegenüber soll der Schutz der späten Präkonditionierung durch eine gesteigerte Transkription der induzierbaren Isoform der NO-Synthase (iNOS) mit Anstieg der NO-Produktion vermittelt werden [26] [304]. Voraussetzung für die Steigerung der iNOS-Transkription ist die Aktivierung der PKC durch den präkonditionierenden Stimulus und die nachfolgende Aktivierung von NF- $\kappa$ B [26]. Der Zeitbedarf für die Steigerung der iNOS-Transkription erklärt, daß die Ischämietoleranz verzögert eintritt.

Stunning und ischämische Präkonditionierung beruhen jeweils auf einem Ischämieereiz mit nachfolgender Reperfusion. Weitergehende Gemeinsamkeiten konnten bislang jedoch nicht belegt werden [173]. Während stunning ausschließlich in der vom Ischämieereiz betroffenen Region auftritt, kann der Schutzeffekt durch Präkonditionierung auch in entfernten Myokardregionen, die nicht dem ursprünglichen Stimulus ausgesetzt waren, nachgewiesen werden [298].

## 1.4 Ischämie und hibernierendes Myokard

Im Vergleich mit “stunning” und ischämischer Präkonditionierung ist die Pathophysiologie von hibernierendem Myokard (“hibernation”) schlechter verstanden [142]. Auslösender Faktor ist eine Verminderung des myokardialen Blutflusses (entweder dauerhaft in Ruhe oder repetitiv unter Belastung), die zu einer chronischen linksventrikulären Kontraktionsstörung führt [143]. Nach Normalisierung des Blutflusses ist diese Kontraktionsstörung komplett oder partiell reversibel.

Der Begriff “hibernation“ (“Winterschlaf”) stammt aus der Zoologie und bezeichnet dort die adaptative Reduktion des Energieverbrauchs in Situationen mit eingeschränkter Energiezufuhr. Diamond et al. [72] vermuteten 1978 erstmals, daß auch das Herz im Zustand eines “funktionellen Winterschlafs” existieren kann. Rahimtoola [302] griff diesen Begriff 1985 auf und charakterisierte hibernation — angeregt durch die teilweise deutliche Besserung der linksventrikulären Funktion nach Bypass-Operation — als einen pathophysiologischen Zustand, in dem eine (dem reduzierten Blutfluß entsprechende) Reduktion von ventrikulärer Kontraktilität und Metabolismus besteht. Durch

dieses neue Gleichgewicht in hibernierendem Myokard wird eine Nekrose vermieden und nach Reperfusion kann eine normale oder annähernd normale Funktion wieder hergestellt werden.

Das Konzept von “hibernation” beinhaltet eine Regulationsleistung des minderperfundierten Myokards, durch die eine fortgesetzte Imbalance zwischen Substratangebot und –bedarf vermieden wird. Zur Beschreibung dieses Phänomes wurde von Ross [329] der Begriff “perfusion–contraction matching” eingeführt. Die gegenseitige Anpassung von Perfusion und Kontraktion läßt sich in den verschiedensten pathophysiologischen Situationen nachweisen [329] und soll auch hibernierendem Myokard zugrunde liegen. Hibernierendes Myokard kann somit nicht als “ischämisch” im traditionellen Sinn bezeichnet werden.

Das Konzept von “hibernation” wirft die Frage nach einer Definition des Ischämiebegriffs auf. Hearse [137] unterscheidet die biochemische und die physiologische Ischämie. Die biochemische Ischämie entspricht der Imbalance zwischen Substratangebot und –bedarf. Das Herz versucht (durch unterschiedliche äußere Faktoren stimuliert), die Kontraktion auf Kosten des eigenen metabolischen Gleichgewichts aufrecht zu erhalten. Diese Situation führt, sofern sie nicht unterbrochen wird, zum Zelltod. Durch die Mechanismen des “perfusion–contraction matching” ist die Zelle in der Lage, die biochemische Ischämie zu vermeiden und sich einem verminderten Substratangebot auf Kosten der Organfunktion anzupassen. Dieser Zustand wird als physiologische Ischämie bezeichnet. Bei physiologischer Ischämie kann das Herz den Körper somit nicht über die gesamte Bandbreite möglicher Aktivitätszustände unterstützen. In hibernierendem Myokard besteht nach dieser Definition eine physiologische Ischämie [143], eine Steigerung der kontraktile Funktion kann nur auf Kosten des metabolischen Gleichgewichts erfolgen [144] [354].

In Abhängigkeit von der Dauer der Flußreduktion unterschied Ross [329] Kurzzeit– und Langzeit–Hibernation. Bei Langzeit–Hibernation handelt es sich um den hypothetischen Zustand eines langdauernden Perfusions–Kontraktions–Gleichgewichts bei reduzierter Ruheperfusion. Während für Kurzzeit–Hibernation tierexperimentelle Modelle existieren, konnte die Existenz von Langzeit–Hibernation bislang nicht belegt werden. Insbesondere aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien wird die Existenz eines über mehrere Monate (oder Jahre) anhaltenden Perfusions–Kontraktions–Gleichgewichts mit reduzierter Ruheperfusion in Frage gestellt [404]. Als alternatives Konzept soll die chronische Dysfunktion durch repetitive Ischämieereize mit nachfolgendem stunning (repetitives stunning) verursacht sein [24].



**Akute Ischämie.** Die akute Ischämie entspricht einer Imbalance zwischen Substratangebot und -bedarf (biochemische Ischämie) und führt über die Mechanismen des “perfusion-contraction matching” zu einer Kontraktionsstörung. Die Stimuli, die bei biochemischer Ischämie zu einer Kontraktionseinschränkung führen, sind bislang nicht zweifelsfrei identifiziert. Die Abnahme des intrazellulären ATP-Gehaltes als kausaler Faktor konnte allerdings ausgeschlossen werden [6]. Weitere potentiell bedeutsame Parameter sind die Funktion ATP-abhängiger Kalium-Kanäle [66] [357], die Abnahme des Phosphorylierungspotentials [44], die Abnahme der bei ATP-Hydrolyse freiwerdenden Energie (freie Enthalpie  $\Delta G$ ) [165] [233], die Abnahme des intrazellulären pH [184], eine Störung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Homöostase [172] [187] [192] und die Akkumulation von anorganischem Phosphat [197] [251]. Anorganisches Phosphat könnte über eine Bindung an kontraktile Proteine [308], eine Desensibilisierung der Myofibrillen für  $\text{Ca}^{2+}$  [169] und/oder eine Inhibierung der myofibrillären ATPase [344] zu einer Kontraktionsstörung führen.

**Kurzzeit-Hibernation.** Der Begriff des Kurzzeit-Hibernation entstammt Tierexperimenten, in denen für einen beschränkten Zeitraum (Tage, maximal Wochen) eine Reduktion des Koronarflusses provoziert wurde. Im Unterschied dazu wird bei Langzeit-Hibernation eine über Monate bis Jahre währende Einschränkung des Koronarflusses vermutet.

Wie bei akuter Ischämie ist auch für Kurzzeit-Hibernation die Ursache der Kontraktionsminderung nicht geklärt. Der ATP-Gehalt in hibernierendem Myokard ist reduziert [188] [271] [290] [338] [434], der Gehalt an Phosphokreatin steigt aber nach einem initialen Abfall wieder auf normale Werte an [290]. In gleicher Weise ist auch die freie Enthalpie  $\Delta G$  der ATP-Hydrolyse nur in der Anfangsphase vermindert [233]. Die Normalisierung von Phosphokreatin-Gehalt und  $\Delta G$  weist trotz des verminderten ATP-Gehalts darauf hin, daß eine für die (reduzierte) Kontraktion ausreichende Energiemenge zur Verfügung steht.

Aufgrund der Untersuchung von isolierten Kardiomyozyten äußerten Budinger et al. [31] die Vermutung, daß Mitochondrien durch partielle Inhibierung der Cytochrom-Oxidase während Hypoxie als Sauerstoffsensoren agieren und eine Abnahme des ATP-Verbrauchs auslösen können. Die Abnahme von kontraktile Aktivität und Energieverbrauch könnte über eine reduzierte Ansprechbarkeit hibernierenden Myokards auf  $\text{Ca}^{2+}$  vermittelt sein [144], ATP-abhängige Kalium-Kanäle und Adenosin sind dabei ohne Bedeutung [282] [357].

Nicht alle Herzen, die einer Restriktion des Koronarflusses unterzogen werden, überleben und normalisieren ihre Funktion. Bislang ist ungeklärt, ob ein Triggermechanismus das Myokard dafür prädisponiert, während einer Flußreduktion den pathophysiologischen Zustand des Hibernierens einzunehmen [143]. In tierexperimentellen Studien konnten metabolische Veränderungen der Kurzzeit-Hibernation erzeugt werden, indem ein Stimulus (graduelle Flußreduktion oder 10-minütiges Sistieren des Koronarflusses) dem eigentlichen Ischämieereiz vorausging [90] [155] [355].

**Langzeit-Hibernation.** Langzeit-Hibernation wird in klinischen Situationen vermutet, die mit einer chronischen Reduktion des Koronarflusses einhergehen (stabile und instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, linksventrikuläre Dysfunktion/Herzinsuffizienz) [142]. Ungeklärt ist die Frage, ob “hibernation” dabei durch repetitives stunning oder eine chronische Reduktion des Ruheflusses hervorgerufen wird [24]. Beim Versuch, diese Frage zu beantworten, werden gleiche experimentelle Ergebnisse (insbesondere die Bestimmung des regionalen myokardialen Blutflusses mittels PET) teilweise unterschiedlich interpretiert [37] [142] [405]. Unabhängig von der Pathogenese besteht die klinische Konsequenz bei Nachweis von hibernierendem Myokard regelhaft in der Revaskularisation.

In chronisch hibernierendem Myokard lassen sich charakteristische morphologische Alterationen nachweisen: u.a. ein Verlust an Myofilamenten [81] [82] [360], ein Verlust an sarkoplasmatischem Retikulum [10] [93], charakteristische Verformungen der Mitochondrien [10] [81] [82] und eine Zunahme an interstitiellem Bindegewebe [9] [82] [93] [360]. Die (unterschiedlich ausgeprägten) morphologischen Alterationen in hibernierendem Myokard erklären die unterschiedlich lange Dauer bis zur Normalisierung der Herzfunktion nach Reperfusion.

## 1.5 Nicht-invasive bildgebende Diagnostik bei KHK

Die nicht-invasive bildgebende Diagnostik hat bei KHK einen wichtigen Stellenwert. Der letztendliche Nachweis einer koronaren Herzkrankheit ist allerdings auch heute (noch) der invasiven Diagnostik mittels Koronarangiographie vorbehalten. Nicht-invasive bildgebende Verfahren werden in zwei Situationen eingesetzt: (1) im Rahmen der Primärdiagnostik, wenn klinische Symptome auf eine KHK hinweisen und (2) bei bekannter KHK, wenn spezifische Aussagen der nicht-invasiven Diagnostik für die

weitere Therapie erforderlich sind und diese durch die invasive Diagnostik nicht gewonnen wurden.

Die Primärdiagnostik wird weitgehend als Stufendiagnostik durchgeführt. Die Belastung des Patienten durch die diagnostischen Verfahren nimmt dabei schrittweise zu, bis bei ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK die Indikation zur Koronarangiographie erreicht ist. Die der Angiographie vorgeschaltete nicht-invasive Diagnostik soll eine effektive Risikostratifizierung ermöglichen und durch Vermeidung unnötiger Herzkatheteruntersuchungen zur Kosteneinsparung beitragen. Die multizentrische EMPIRE-Studie [398] belegt diesen Effekt für die Anwendung der Myokard-Perfusionsszintigraphie. Der Verzicht auf eine Angiographie bei unauffälliger Szintigraphie ist gerechtfertigt, da ein normales Perfusionsszintigramm unabhängig von Koronarmorphologie, Alter und Symptomen nur eine sehr geringe (<1%) Wahrscheinlichkeit für einen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Herztod innerhalb der nächsten 12 Monate impliziert [16]. Der Einsatz nicht-invasiver Verfahren in der Primärdiagnostik erfolgt sinnvollerweise, wenn die Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für eine KHK bei mittleren Werten liegt [71, 324].

Bei bekannter KHK können nicht-invasive Verfahren wichtige Zusatzinformationen u.a. zur hämodynamischen Relevanz einzelner Stenosen, zur regionalen Vitalität und zur Prognose beisteuern. Vor dem Hintergrund der “neuen ischämischen Syndrome” hat der Nachweis der Vitalität in kontraktionsgestörten Segmenten eine erhebliche Bedeutung erlangt.

Die Effekte koronarer Stenosen auf Myokardperfusion, regionale Wandbewegung und Vitalität können mit unterschiedlichen nicht-invasiven Verfahren untersucht werden. In Abhängigkeit von der benötigten Information wird die am besten geeignete Methode eingesetzt (s. Tab. 1.1). Die wichtigsten nicht-invasiven Methoden bei KHK sind die transthorakale (Streß-) Echokardiographie und die Myokard-Perfusionsszintigraphie. Den Vorteilen der Echokardiographie (geringere Kosten, fehlende Strahlenexposition, schnelle Verfügbarkeit) stehen auch Nachteile gegenüber (große Untersucherabhängigkeit, schlechte “Schallbarkeit” einer relevanten Patientenzahl, Schwierigkeit der Wandbewegungsanalyse der Apex, regional unterschiedliche Steigerung der Kontraktilität während Dobutamininjektion) [30]. Demgegenüber ist die Myokard-Perfusionszintigraphie eine robuste Methode und ihre klinische Anwendung beruht auf Erfahrungen, die in mehr als 25 Jahren erworben wurden [86] [87] [204] [381]. Im direkten Vergleich beider Methoden ergeben sich in klinischen Studien vergleichbare Ergebnisse [157] [266]. Derzeit werden Magnetresonanztomographie, Elektronenstrahl-

Tabelle 1.1: Informationen der bildgebenden, nicht-invasiven Diagnostik. EB-CT und MRT werden derzeit bezüglich ihrer Eignung für die klinische Routinediagnostik evaluiert, ihr letztendlicher Stellenwert ist z.Zt. nicht abzuschätzen

Perfusion	Myokard-Perfusions-SPECT Kontrast-Echokardiographie (EB-CT <sup>1</sup> mit Kontrastmittel) (MRT <sup>2</sup> mit Kontrastmittel)
Wandbewegung, LVEF	Echokardiographie Radionuklidventrikulographie EKG-getriggerte SPECT (EB-CT) (MRT)
Vitalität	PET ( <sup>18</sup> F-FDG) SPECT Echokardiographie (inotrope Reserve) (EB-CT: inotrope Reserve) (MRT: inotrope Reserve)

<sup>1</sup>EB-CT — Elektronenstrahl-CT, <sup>2</sup>MRT — Magnetresonanztomographie,  
FDG — Fluorodesoxyglukose

CT und Mehrschicht-CT als weitere Verfahren intensiv bezüglich ihrer Eignung für die nicht-invasive Bildgebung bei KHK evaluiert [83] [255].

Die Information der nuklearmedizinischen Diagnostik beruht auf zwei Faktoren: (1) der Biokinetik des verwendeten Radiopharmakons und (2) dem Zeitpunkt der szintigraphischen Aufnahme. Da die meisten Radiopharmaka über mehrere Stunden im Körper verbleiben, ist die Anfertigung von Szintigrammen zu unterschiedlichen Zeitpunkten möglich. Die Analyse der zeitabhängigen Aktivitätsverteilung enthält häufig wichtige Daten für die korrekte Bildinterpretation. Als Prinzip gilt dabei, daß die Aktivitätsverteilung in unmittelbar nach intravenöser Injektion angefertigten Szintigrammen den regionalen Blutfluß darstellt, während die Verteilung in späten Aufnahmen zunehmend vom spezifischen Akkumulationsmechanismus des Radiopharmakons abhängt. Die Mechanismen der zellulären Aufnahme von Radiopharmaka, die in der KHK-Diagnostik verwendet werden, sind in Tabelle 1.2 zusammengefaßt. <sup>111</sup>In-Antimyosin zum direkten Nachweis myokardialer Nekrosen [256] steht kommerziell nicht mehr zur Verfügung und wurde in der Aufstellung nicht berücksichtigt.

Neben der bildlichen Darstellung der Myokard-Perfusion ist die Untersuchung des Energiestoffwechsels von besonderem Interesse, da jegliche Kontraktion auf der Bereitstellung einer ausreichenden Menge energiereicher Phosphate beruht und Störun-

Tabelle 1.2: Mechanismen der zellulären Aufnahme unterschiedlicher in der kardiovaskulären Nuklearmedizin verwendeter Radiopharmaka

sarkolemmale Funktion (Membranpumpen)	$^{210}\text{Tl}$ , $^{82}\text{Rb}$ , $^{38}\text{K}$
mitochondriale Integrität	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ –Sestamibi
Fettsäuremetabolismus	$^{123}\text{I}$ – / $^{11}\text{C}$ –Fettsäuren
Glukosemetabolismus	$^{18}\text{F}$ –FDG
oxidativer Stoffwechsel, $\text{O}_2$ –Verbrauch	$^{11}\text{C}$ –Azetat
Wasser–Verteilungsraum	$^{15}\text{O}$ – $\text{H}_2\text{O}$

gen des Energiestoffwechsels zu unmittelbaren Konsequenzen für die Kontraktion führen. In der klinischen Diagnostik hat sich bislang allerdings lediglich die Darstellung des myokardialen Glukosestoffwechsels durch  $^{18}\text{F}$ –Fluorodesoxyglukose (FDG) zum Vitalitätsnachweis durchsetzen können.

Seit über 20 Jahren stehen markierte Fettsäuren für die Analyse des Lipidstoffwechsels zur Verfügung. Auch wenn die Fettsäure–Oxidation für den Hauptteil der ATP–Produktion verantwortlich ist, hatten die Ergebnisse der klinischen Anwendung der Fettsäureszintigraphie eher grundlagenmedizinischen Wert ohne einen klaren Vorteil gegenüber Perfusions–Tracern aufzuzeigen. Es ist allerdings zu vermuten, daß die in den letzten Jahren definierten pathophysiologischen Zustände der “neuen ischämischen Syndrome” mit spezifischen, bislang unzureichend charakterisierten Störungen des Energiestoffwechsels assoziiert sind. Die Analyse des Fettsäurestoffwechsels könnte in diesem Rahmen eine Möglichkeit zur Differentialdiagnose und Risikostratifizierung eröffnen, die über den Wert der Perfusionstracer hinausgeht.

## 2

# Myokardialer Energiestoffwechsel

Die Bereitstellung einer ausreichenden Menge an energiereichen Phosphaten ist Voraussetzung für die Pumpfähigkeit des Herzens. Einfache Bilanzbetrachtungen zeigen, daß ohne kontinuierliche Resynthese die kardiomyozytären ATP-Speicher innerhalb von weniger als einer Minute entleert sind [390]. Bei Ischämie ist die Abnahme des Phosphorylierungspotentials der einzige Parameter, der sich schneller ändert als die kontraktile Funktion [44]. Der Energiemetabolismus nimmt somit eine zentrale Position für die Herztätigkeit ein. Änderungen der Herzarbeit von einem Herzschlag zum nächsten werden von einer flexiblen und präzisen Regulation des Energiemetabolismus begleitet.

## 2.1 Substratinteraktionen

Die Hauptquelle von ATP im Herzmuskel ist die oxidative Phosphorylierung von ADP in der Atmungskette. Für die Energiegewinnung kann das Herz alle im Organismus vorhandenen Substrate verwenden. Die unterschiedlichen Substrate (Glukose, Pyruvat, Laktat, Fettsäuren, Ketonkörper, Aminosäuren) konkurrieren miteinander um zelluläre Aufnahme und Oxidation (Übersicht u.a. in [70] [128] [305] [380] [388]). Der relative Anteil eines Substrats an der Energieversorgung beruht im wesentlichen auf 3 Faktoren [388]: (1) der Gewebskonzentration des Substrats, (2) der Anwesenheit von Enzymen zum Abbau des Substrats und (3) den kinetischen Eigenschaften der Schlüsselenzyme für den Abbau. Jeder dieser Faktoren ist in sich komplex und von verschiedenen Variablen abhängig. Die Aufnahme von Substraten in die Zelle wird beispielsweise ebenso

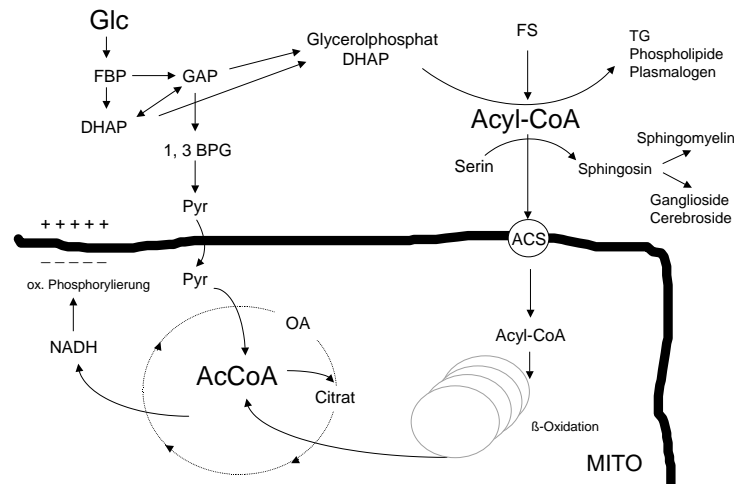


Abbildung 2.1: Energiestoffwechsel des Herzens. Das Herz kann als Omnivor unterschiedliche Substrate zur Energiegewinnung nutzen. Dargestellt sind der Glukose- und Fettsäureabbau. In einem ersten Schritt werden unterschiedliche Substrate zu Acetyl-CoA abgebaut. Es folgen die Oxidation von Acetyl-CoA im Zitronensäurezyklus und der Elektronentransfer mit Bildung von ATP in der Atmungskette. Glc — Glukose, FBP — Fruktose-bisphosphat, DHAP — Dihydroxyazetonphosphat, GAP — Glyzerinaldehydphosphat, BPG — Bisphosphoglycerat, Pyr — Pyruvat, OA — Oxalazetat, FS — Fettsäure, TG — Triglycerid, ACS — Acyl-Carnitin-“Shuttle”, MITO — Mitochondrium

wie die Synthese oder der Abbau von intrazellulär gespeicherten Energiereserven auch durch Hormone (u.a. Insulin, Adrenalin) beeinflusst.

Die einzelnen Substrate sind nicht beliebig austauschbar. Aufgrund ihrer Abbauewege können essentielle und nicht-essentielle Substrate unterschieden werden [388]. Die essentiellen Substrate Glukose, Laktat und Pyruvat werden einerseits zu Acetyl-CoA abgebaut, können aber auch (über die Karboxylierung von Pyruvat) Oxalacetat in den Zitratzyklus “einschleusen” und so dessen Ablauf sicherstellen (anaplerotische Funktion [185]). Nicht-essentielle Substrate (Fettsäuren, Ketonkörper) werden lediglich zu Acetyl-CoA abgebaut und besitzen keine anaplerotische Funktion. Bei Diabetes mellitus trägt die veränderte relative Zusammensetzung der für die Energiegewinnung genutzten Substrate zur Kontraktionsstörung im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie bei [40] [70] [380].

Die Kenntnis der Interaktionen zwischen verschiedenen Substraten ist Voraussetzung für eine gezielte Beeinflussung des Energiestoffwechsels zur Verbesserung der kardialen Funktion. Ein Beispiel für die Wirksamkeit einer solchen “metabolischen” Therapie ist die Besserung der Herzfunktion nach unterschiedlichen Ischämieepisoden durch Infusion von Glukose-Insulin-Kalium [121] [202] [203] [389].



Wegen ihres großen Anteils an der gesamten Energiebereitstellung ist der Metabolismus von Glukose und Fettsäuren von besonderer Bedeutung (s. Abb. 2.1). Es gilt als akzeptiert, daß unter physiologischen Bedingungen eine inverse Beziehung zwischen Glukose- und Fettsäureoxidation besteht. Die Details der gegenseitigen Hemmung der Glukose- und Fettsäureoxidation sind allerdings umstritten. Randle et al. [306] formulierten 1963 das Konzept des “Glucose-fatty acid cycle” (Glukose-Fettsäure-Zyklus), das als entscheidenden Mechanismus die Regulation der Glukose-Oxidation durch den Fettsäuremetabolismus postuliert. Die Inhibierung des Glukoseabbaus erfolgt danach über eine Hemmung der Pyruvatdehydrogenase (Schlüsselenzym der Glukose-Oxidation) durch das erhöhte mitochondriale [Acetyl-CoA] / [CoA]-Verhältnis mit nachfolgender indirekter Hemmung der Phosphofruktokinase 1 durch Ziträt und der Hexokinase durch Glukose-6-phosphat.

Während biochemische (In-vitro-) Experimente Belege für die Randle-Hypothese liefern (Übersicht in [307]), sind die Ergebnisse von In-vivo-Untersuchungen nicht gleichermaßen eindeutig [369] [426]. Beispielsweise ist die von unterschiedlichen Autoren (u.a. [281], Übersicht in [305]) beobachtete Abnahme der Glukoseaufnahme nach Erhöhung des Fettsäureangebots kein Beleg für eine direkte metabolische Interaktion auf Höhe der Pyruvat-Dehydrogenase (wie sie die Randle-Hypothese fordert), sondern kann ebenso gut auf einer Hemmung der Glukose-Aufnahme in die Zelle beruhen. Eine wirksame Hemmung der Phosphofruktokinase I durch Ziträt in vivo ist ebenfalls fraglich, da der entsprechende Transporter in der mitochondrialen Membran nur eine niedrige Kapazität aufweist und ausreichende Ziträt-Konzentrationen für die Inhibierung evtl. gar nicht erreicht werden [39].

Als alternative Hypothese gilt das Konzept des umgekehrten Glukose-Fettsäure-Zyklus (“glucose-fatty acid cycle reversed”). Danach wird der Fettsäureabbau durch die Glukoseoxidation reguliert (und nicht umgekehrt, wie von der Randle-Hypothese gefordert) [158] [370] [426]. Schlüsselenzym dieser Hypothese ist Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT-I), die als Teil des “Acyl-Carnitin-Shuttles” den Transport von Fettsäuren in das Mitochondrium katalysiert und durch Malonyl-CoA gehemmt wird [240]. Malonyl-CoA entsteht durch Karboxylierung aus Acetyl-CoA unter Vermittlung der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) (erster Schritt der De-novo-Synthese von Fettsäuren).

Im Herz werden zwei Isoformen der ACC exprimiert. Die entscheidende Funktion der vorherrschenden 280-kDa-Isoform wird im Rahmen der Regulation der Fettsäureoxidation über CPT-I gesehen [12] [380]. Demgegenüber soll die Funktion der



hauptsächlich im Fettgewebe exprimierten 260-kDa-Isoform in der Bereitstellung von Malonyl-CoA für die Fettsäuresynthese bestehen. Im Herz stimuliert somit jede Zunahme der Acetyl-CoA-Produktion (z.B. bei erhöhter Glukose- oder Laktatoxidation) die Malonyl-CoA-Bildung und inhibiert die  $\beta$ -Oxidation durch Hemmung des Fettsäuretransports in die Mitochondrien.

## 2.2 Myokardialer Glukosemetabolismus

Glukose gehört zu den “essentiellen” Energiesubstraten, deren Aufnahme unter physiologischen Bedingungen in verhältnismäßig engen Grenzen konstant gehalten wird [170]. Ursache ist die Notwendigkeit der Auffüllung (Anaplerose) des Zitratzyklus. Kohlenhydrate liefern die beiden für den Ablauf des Zitratzyklus wichtigen Ausgangssubstanzen: Acetyl-CoA und Oxalacetat, das nach Karboxylierung aus Pyruvat gebildet wird. Die Notwendigkeit der Anaplerose erklärt, daß die Glukoseaufnahme auch bei hohem Angebot an nicht-essentiellen Energieträgern nicht vollständig supprimiert werden kann. Demgegenüber kann die Oxidation von Fettsäuren durch den Abbau von Glukose, Laktat oder Pyruvat nahezu komplett ersetzt werden [388].

Die Glukoseaufnahme in Kardiomyozyten erfolgt über Glukosetransporter. Bei den im Herz exprimierten Isoformen handelt es sich um die Glukosetransporter GLUT 1 und GLUT 4, in geringen Mengen auch GLUT 3 [120] [259] [362]. GLUT 4 ist im Basalzustand intrazellulär sequestriert, wird unter dem Einfluß von Insulin auf die Zellmembran transloziert und ist für den Hauptteil der kardialen Glukoseaufnahme verantwortlich. Der Glukosetransport über GLUT 1 ist wahrscheinlich unabhängig von Insulin. Die Anzahl an GLUT 1 und GLUT 4 in der Plasmamembran unterliegt auch der Regulation durch Intermediärprodukte des Energiestoffwechsels [92].

Nach der intrazellulären Aufnahme wird Glukose unter Vermittlung der Hexokinase in Glukose-6-Phosphat umgewandelt. Die Kapazität der Hexokinase-Reaktion ist so groß, daß freie Glukose nicht in nennenswertem Umfang akkumuliert [273]. Glukose-6-Phosphat stehen zwei quantitativ bedeutende Stoffwechselwege offen: Glykolyse/Glukoseoxidation und Glykogensynthese. Der Anteil an Glukose, der zunächst in Glykogen eingebaut und erst dann der Glykolyse zugeführt wird (“Glykogenkreislauf”), ist variabel und u.a. vom Substratangebot und der Wirkung unterschiedlicher Hormone abhängig [117] [425]. Es gibt Hinweise, daß Glukosemoleküle, die direkt aus dem Extrazellulärraum aufgenommen werden, bevorzugt zu Laktat abge-

baut werden, während Glukosemoleküle aus dem Glykogenkreislauf komplett oxidiert werden [70].

Neben Glukose-6-Phosphat stellt Pyruvat ein wichtiges Intermediärsubstrat des Glukosestoffwechsels dar, da es in unterschiedliche Stoffwechselwege einmünden kann: Karboxylierung zu Oxalacetat, Transaminierung zu Alanin, Dekarboxylierung zu Acetyl-CoA und Reduktion zu Laktat. Die Pyruvatdehydrogenase (PDH), die den Umsatz von Pyruvat zu Acetyl-CoA katalysiert und damit den Zugang zum Zitratzyklus und zur oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette kontrolliert, ist ein zentrales Enzym des Glukosemetabolismus. Bei diabetischer Kardiomyopathie war die ventrikuläre Funktionsstörung mit einer Abnahme der PDH-Aktivität assoziiert [380]. In diabetischen Rattenherzen führte die Stimulation der PDH-Aktivität durch Dichloroacetat zu einer Zunahme der myokardialen Glukoseoxidation und einer Verbesserung der kontraktilen Funktion [274].

Im ischämischen Herz resultiert der Mangel an Sauerstoff in einer Stimulation der zellulären Glukoseaufnahme, der Glykogenolyse und der anaeroben Glykolyse. Der relative Anteil von Glukose an der gesamten Energiebereitstellung hängt vom Schweregrad der Ischämie ab. Die gesteigerte Aufnahme von Glukose während Ischämie beruht im wesentlichen auf einer Translokation von GLUT 1 und GLUT 4 auf die Plasmamembran [420] [433], bei länger dauernder Ischämie bietet die Anpassung der Transkription der Glukosetransporter einen weiteren Adaptationsmechanismus [363] [364].

Die Stimulation der Glukoseaufnahme bei Ischämie ist mit einem gesteigerten Flux durch die anaerobe Glykolyse gekoppelt. Dem dabei gebildeten (glykolytischen) ATP wird eine besondere Bedeutung für die Tätigkeit sarkolemmaler Membranpumpen zugewiesen [56] [119] [418] [427].

Unklar ist die Bedeutung von Glykogen während Ischämie. Einige Autoren vermuten einen "toxischen" Effekt des Glykogenabbaus aufgrund der Akkumulation von Protonen und Laktat [270]. In anderen Studien konnte die Verfügbarkeit von Glykogen aber mit einem Schutz des Herzens vor Ischämie-bedingten Schäden korreliert werden [69] [239] [343] [345]. In hibernierendem Myokard nimmt der Glykogengehalt deutlich zu, evtl. als Ausdruck einer gestiegenen Glukose-Abhängigkeit des kardialen Energiestoffwechsels ähnlich der Situation im fetalen Herz (Dedifferenzierung?).

### 2.3 Myokardialer Fettsäuremetabolismus

Fettsäuren stellen nicht nur ein wichtiges Substrat des oxidativen Stoffwechsels zur Bildung von ATP dar, sie sind als Bestandteil von Glycerophospholipiden, Sphingolipiden und Cholesterylestern unverzichtbarer Bestandteil von biologischen Membranen. Ein quantitativ kleinerer Teil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren dient als Vorläufer zur Synthese von biologisch aktiven Eicosanoiden. Alterationen des Fettsäurestoffwechsels wirken sich auf den veresterten Lipid-Pool aus, u.a. mit Beeinflussung wichtiger Zellmembran-Eigenschaften und Freisetzung von Arachidonsäure, die als Ausgangssubstanz für die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen dient.

Die Fähigkeit der Kardiomyozyten zur De-novo-Synthese von Fettsäuren ist gering. Das Herz ist daher auf die Versorgung aus dem Blut angewiesen. Fettsäurereste sind im Blut entweder unverestert (an Albumin gebunden) oder verestert als Mono-, Di- oder Triacylglycerol, Phospholipide oder Cholesterolester nachweisbar. Die veresterten Lipide werden in Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL) transportiert [400]. An der luminalen Seite des Endothels werden die Lipoproteine durch die Lipoprotein-Lipase zu Monoacylglycerol, freien Fettsäuren und IDLs<sup>1</sup> hydrolysiert [78].

Die aus Lipoproteinen freigesetzten und die im Blut an Albumin gebundenen Fettsäuren überqueren das Endothel und werden anschließend aus dem interstitiellen Raum in die Kardiomyozyten aufgenommen (Abb. 2.2). Die Überquerung des Endothels ist nicht in allen Einzelschritten geklärt. Der Transport erfolgt entweder als Fettsäure-Albumin-Komplex oder nach Dissoziation der Fettsäuren vom Albumin-Molekül [383] [400]. Wahrscheinlich wird der endotheliale Transfer durch spezifische Interaktionsstellen zwischen Albumin und Endothelzellen an der luminalen Seite erleichtert [111] [112] [346] [400], die Beteiligung spezifischer Fettsäure-Transporter in der Endothelzellmembran ist nicht ausgeschlossen [118]. Innerhalb der Endothelzellen diffundieren die Fettsäuren von der luminalen zur abluminalen Seite, zytoplasmatische Fettsäure-bindende Proteine (FABP) haben dafür keine relevante Bedeutung [276].

Nicht alle Fettsäuren im Interstitium werden auch von den Kardiomyozyten aufgenommen [163]. Die Aufnahme der Fettsäuren in die Kardiomyozyten erfolgt über spezifische Transportproteine, deren Identität und Funktionsweise bislang nicht vollständig geklärt ist [339] [340] [384] [383] [393] [403] [412]. Für den anschließenden intrazellulären Transport zu unterschiedlichen subzellulären Strukturen werden die Fettsäu-

---

<sup>1</sup>IDL - Intermediate-density Lipoprotein

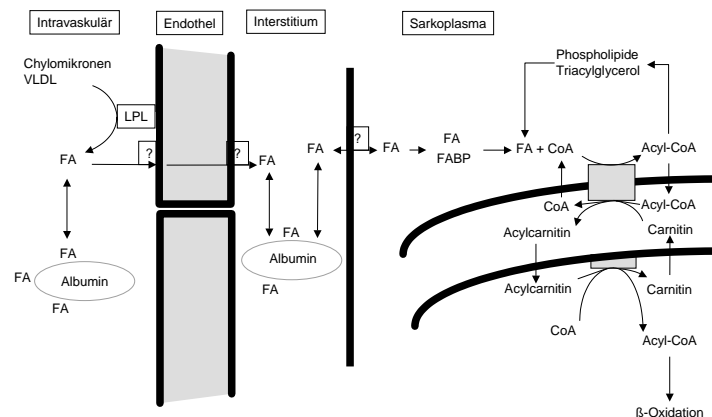


Abbildung 2.2: Schematische Zusammenfassung der Aufnahme von Fettsäuren in Kardiomyozyten (nach: [400]). Einzelheiten: s. Text. Bisher ungeklärte Schritte sind mit einem Fragezeichen markiert. FA — Fettsäure, FABP — Fettsäure-bindendes Protein, LPL — Lipoprotein-Lipase

ren an gewebspezifische FABP gebunden. Neben dem Fettsäuretransport sind diese FABP vermutlich auch für die Zwischenspeicherung von Fettsäuren, die Kontrolle der  $\beta$ -Oxidation und den Schutz der Zelle bei pathologisch erhöhten intrazellulären Fettsäurekonzentrationen von Bedeutung [400].

Nach der zellulären Aufnahme werden freie Fettsäuren vor dem weiteren Metabolismus durch Coenzym A unter Vermittlung der Acyl-CoA-Synthetase aktiviert. Vermutlich besteht eine Interaktion/gemeinsame Regulation von membrangebundenem Fettsäure-Transporter und Acyl-CoA-Synthetase, so daß die zelluläre Fettsäureaufnahme an den Bedarf angepaßt werden kann [340] [383]. Nach der Aktivierung wird der größere Anteil der Fettsäuren der  $\beta$ -Oxidation in Mitochondrien und Peroxisomen zugeleitet, ein kleinerer Teil wird in den veresterten Lipid-Pool übernommen. Der quantitative Anteil der Peroxisomen an der gesamten oxidativen Kapazität wird beim Rattenherz für häufig vorkommende Fettsäuren auf 10–30% geschätzt und erreicht 45% für einige Fettsäuren mit mehr als 22 Kohlenstoffatomen [280] [323] [407].

## 2.4 Lipide in Ischämie und Reperfusion

Ischämie und Reperfusion verursachen erhebliche Alterationen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels. Jede länger anhaltende Ischämie steigert den Umsatz im kardialen

Triacylglycerol-Pool und führt zu einem Netto-Abbau von membranständigen Phospholipiden. Einige der in ischämischem Gewebe akkumulierenden Lipide schädigen das Myokard aufgrund ihrer amphipathischen Eigenschaften. Die Wiederherstellung eines ausreichenden Flusses kann den Lipidstoffwechsel zunächst nur partiell normalisieren (Übersicht in [400]).

**Fettsäuren.** Während Ischämie und Reperfusion steigt der intrazelluläre Gehalt an Fettsäuren. Eine detaillierte Diskussion findet sich in Abschnitt 3.3 (S. 39).

**Triacylglycerol (Triglyceride).** Während Ischämie ist die Hydrolyse von Triacylglycerol durch Aktivierung der Triacylglycerol-Lipase und die zunehmende lysosomale Degradation gesteigert [139] [349]. Gleichzeitig nimmt aber auch die Triacylglycerol-Synthese zu. Dabei hält die Triacylglycerol-Synthese mit der -Hydrolyse Schritt, das Resultat ist ein Anstieg des intrazellulären Triacylglycerol-Gehalts [21] [33] [54] [124] [161] [160] [414]. Die simultane Steigerung von Triacylglycerol-Hydrolyse und -Synthese während Ischämie wird als Triacylglycerol-Fettsäure-Kreislauf bezeichnet. Der Energieverbrauch durch diesen Kreislauf wird auf bis zu 10% des gesamten kardialen ATP-Umsatzes geschätzt [350] [396]. Nach Reperfusion normalisiert sich die Triacylglycerol-Lipase-Aktivität und die Triacylglycerol-Hydrolyse nimmt ab [139].

**Phospholipide.** Während Ischämie kommt es durch den Abbau von Phospholipiden und die verminderte De-novo-Synthese zu einem Verlust an essentiellen Membrankomponenten und einer Akkumulation von Degradationsprodukten (u.a. Arachidonsäure und Lysophospholipide). Allerdings sind die Befunde über Zeitverlauf und Ausmaß dieses Abbaus kontrovers und inkonsistent. Während kurzzeitiger Ischämie (etwa 15minütige Dauer) werden wenige Promille bis etwa 10% des gesamten Phospholipid-Pools abgebaut [400]. Der Abbau betrifft auch mitochondriale Membranen und das sarkoplasmatische Retikulum [164] [406] [431]. Allerdings kann der Verlust an Membranlipiden die kardiomyozytäre Schädigung während Flußreduktion nicht vollständig erklären [400]. Ursache für den Phospholipid-Abbau ist wahrscheinlich einerseits die Aktivierung von Phospholipasen durch eine Änderung des intrazellulären Milieus (Akkumulation von  $H^+$  und  $Ca^{2+}$ ) und andererseits der Efflux von Phospholipasen aus Lysosomen [106] [400]. Während Reperfusion setzt sich der Netto-Verlust an Phospholipiden fort, wahrscheinlich verursacht durch freie Sauerstoffradikale, die zu einem Verlust an lysosomaler Integrität führen und Membranlipide für die Aktivität von Phos-

pholipasen “sensibilisieren” [73] [415].

## 2.5 Folgen des gestörten Lipidmetabolismus

Trotz kontroverser Berichte über die Effekte eines gestörten Lipidmetabolismus auf die kardiale Funktion gilt als akzeptiert, daß Fettsäuren, Fettsäureester und Lysophospholipide eine schädigende Wirkung auf das Herz entfalten, wenn ihre intra- oder extrazelluläre Konzentration einen kritischen Wert übersteigt [400]. Die divergierenden Ergebnisse einzelner Studien können teilweise durch unterschiedliche experimentelle Modelle, unterschiedliche Spezies und unterschiedliche Ischämieereize erklärt werden. Die Einschätzung des “toxischen” Effekts einzelner Verbindungen ist insbesondere deswegen schwierig, da sie häufig an intra- oder extrazelluläre Proteine (z.B. FABP, Albumin) gebunden sind und die genaue subzelluläre Konzentration an freier Substanz nicht bekannt ist [5] [52] [424].

**Fettsäuren.** Beim akuten koronaren Syndrom (akuter Infarkt) korreliert die Plasma-Fettsäurekonzentration mit der enzymatisch bestimmten Infarktgröße [63] [285] [408]. Weniger klar ist der Zusammenhang erhöhter Fettsäure-Konzentrationen mit Herzrhythmusstörungen und einer reduzierten ventrikulären Funktion.

Klinische und experimentelle Studien erlauben keine eindeutigen Schlußfolgerungen über eine kausale Beziehung zwischen erhöhten Fettsäurekonzentrationen und dem Auftreten kardialer Arrhythmien. Es existieren sowohl Studien, die eine solche Beziehung nahelegen [52] [130] [195] [196] [218] [283] [297] [330] [376], als auch andere, die keinen arrhythmogenen Effekt von Fettsäuren nachweisen konnten [50] [132] [258] [284] [331]. Denkbar ist, daß einige der beobachteten Effekte nicht durch freie Fettsäuren, sondern durch andere Degradationsprodukte (z.B. Acyl-CoA, Acyl-Carnitin) verursacht wurden.

Der Einfluß von Fettsäuren auf die mechanische Funktion in Ischämie und Reperfusion wird ebenfalls kontrovers beurteilt. Während in einzelnen Studien kein Einfluß auf die Kontraktilität nachgewiesen werden konnte [153], beschreibt die Mehrzahl der Autoren eine Beziehung zwischen reduzierter mechanischer Aktivität und erhöhter Fettsäurekonzentration [91] [141] [166] [211] [214] [252] [361]. Dabei soll ein Teil der negativen Effekte durch endogene Katecholamine vermittelt werden [379]. Der Schwellenwert für die Provokation der Kontraktionsstörung liegt niedriger als für die



proarrhythmogene Wirkung [52].

Der Mechanismus, durch den Fettsäuren die Kontraktilität beeinflussen, ist unklar. Mehrere Ursachen werden diskutiert, darunter: (1) Störungen der Ionenbalance durch Sequestration von  $\text{Ca}^{2+}$  [244] und eine Hemmung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase [3], (2) eine Abnahme des für kontraktile Zwecke verfügbaren ATP-Pools durch verminderte ATP-Produktion (partielle Entkopplung der Atmungskette [149] [171]) oder gesteigerten ATP-Verbrauch für nicht-kontraktile Prozesse (Triacylglycerol-Fettsäure-Kreislauf), (3) eine Hemmung des oxidativen Glukoseabbaus [216]. Da Fettsäuren für die Bildung derselben ATP-Menge mehr Sauerstoff verbrauchen als Glukose oder Laktat [128] [152], kann eine Zunahme des Fettsäureabbaus (bei Hemmung der Glukoseoxidation) zu einer Sauerstoff- (Energie-) "Verschwendung" beitragen [400]. Lopaschuk et al. [216] konnten einen Zusammenhang zwischen negativen Effekten hoher Fettsäurekonzentrationen und einer Hemmung der Glukoseoxidation (nicht aber der Glykolyse) nachweisen. Die mechanische Funktion konnte durch Zusatz von Pyruvat (Stimulation der Pyruvatdehydrogenase) gebessert werden, dabei normalisierte sich auch der  $\text{Ca}^{2+}$ -Haushalt [1] [2] [335].

**Fettsäureester (Acyl-CoA, Acyl-Carnitin).** Neben Fettsäuren akkumulieren bei Ischämie und Reperfusion auch Fettsäureester wie Acyl-CoA und Acyl-Carnitin (s. Abschnitt 3.3). Erhöhten Konzentrationen an Acyl-CoA und Acyl-Carnitin wird eine pro-arrhythmogene Wirkung zugeschrieben, die indirekt über eine Zunahme an  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren vermittelt sein soll und zum Verlust der "elektrischen Stabilität" bei Sauerstoffmangel führt [51] [140]. Weitere potentiell schädliche Effekte sind die Hemmung des Lysophospholipid-Abbaus [127] und die durch Acyl-CoA (nicht aber Acyl-Carnitin) vermittelte Hemmung der Adenin-Nukleotid-Translokase, die intramitochondriales ATP gegen zytoplasmatisches ADP austauscht [368]. Eine Beeinträchtigung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase durch Acyl-CoA konnte zwar in vitro nachgewiesen werden, ist aber in vivo wahrscheinlich nicht von Relevanz [400]. Auch die Beeinträchtigung der sarkolemmalen  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe spielt in vivo wahrscheinlich keine Rolle [198].

**Lysophospholipide.** Lysophospholipide führen in vitro schon in geringen Konzentrationen zu erheblichen elektrophysiologischen Störungen [7] [45] [53], ihre Wirkung wird durch einen niedrigen pH bei Ischämie verstärkt [53] [375]. Elektrophysiologische Alterationen werden induziert, wenn 1% des myokardialen [52] oder weniger

als 2% des sarkolemmalen Phospholipids [333] durch exogenes Lysophospholipid ersetzt werden. Der Schwellenwert für die pro-arrhythmogene Wirkung wird bei 0,2 nmol/mg Protein vermutet, dieser Wert wird in vivo erreicht [52]. Lysophospholipide wirken eventuell von extrazellulär auf die sarkoplasmatische Membran [375], als Mechanismus wird eine nicht-spezifische Inhibition von Ionenkanälen diskutiert [52]. Im Gegensatz zu ihrem Einfluß bei Ischämie ist eine kausale Bedeutung von Lysophospholipiden bei Reperfusionsarrhythmien allerdings fraglich [22].



# 3

## Metabolismus in Ischämie und Reperfusion

Der Energiestoffwechsel paßt sich unterschiedlichen Umgebungsbedingungen in komplexer Weise an, so daß gleiche Ischämieereize bei differierenden Rahmenbedingungen zu unterschiedlichen Alterationen des Energiestoffwechsels führen können. Die Diskussion publizierter Ergebnisse muß die Rahmenbedingungen des jeweiligen experimentellen Aufbaus berücksichtigen. Zu den wichtigsten Rahmenbedingungen zählen [25]: (1) die verwendete Tierspezies, (2) die Dauer der Ischämieperiode, (3) die Häufigkeit und der zeitliche Abstand einzelner Ischämieepisoden, (4) der Residualfluß während Ischämie und (5) das regionale Ausmaß der Ischämie.

Bei den im folgenden diskutierten Studien handelt es sich überwiegend um Untersuchungen an Hunde-, Schweine- und Rattenherzen (entweder in vivo, oder als isolierte Organpräparation), die einer einmaligen Ischämieepisode ausgesetzt waren. Der Effekt des Ischämieereizes auf den Energiestoffwechsel wird separat für folgende Zielparameter diskutiert: (1) die Fettsäureextraktion, (2) die Fettsäureoxidation, (3) den langsamen Umsatz von Fettsäuren im intrazellulären Lipid-Pool, (4) den Sauerstoffverbrauch und (5) die Glukoseoxidation.

### 3.1 Fettsäureextraktion

Die Extraktion langkettiger Fettsäuren während Ischämie und Reperfusion wurde in bisherigen Studien eher beiläufig untersucht. Dementsprechend stehen vergleichswei-

se wenige Daten zur Verfügung. Görges et al. [123] bestimmten die myokardiale Extraktion von  $^{14}\text{C}$ -Palmitat in Abhängigkeit von unterschiedlichen Ischämieprotokollen in isolierten, retrograd perfundierten Rattenherzen durch Analyse der arteriellen und venösen Palmitat-gebundenen  $^{14}\text{C}$ -Aktivität. Nach Reduktion des Perfusatflusses auf 5% für 60 Minuten unterschied sich die  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Extraktionsfraktion bei vier Bestimmungen innerhalb der 60minütigen Reperfusionphase nicht von Kontrollbedingungen. Nach komplettem Abschalten der Perfusion für 60 Minuten war die  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Extraktion geringfügig (nicht signifikant), nach 120minütigem Abschalten signifikant erniedrigt. Da aber bei komplettem Abschalten der Perfusion für 60 und 120 Minuten elektronenmikroskopisch irreversible Schäden nachgewiesen werden konnten, ist die (geringe) Abnahme der  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Extraktion eher Ausdruck der Zellschädigung als Ergebnis einer "aktiven" Regulationsleistung.

Myers et al. [264] bestimmten die Fettsäureextraktion am Hundeherz in situ durch kolorimetrische Messung der arteriellen und venösen Konzentrationen nicht-veresterter Fettsäuren. Die Fettsäureextraktion betrug unter Kontrollbedingungen  $41,2 \pm 6,0\%$ . Während 60minütiger Okklusion von RIVA oder RCX (Restfluß im ischämischen Gebiet: 25%) war die Extraktion mit  $36,6 \pm 2,7\%$  und während der anschließenden 60minütigen Reperfusion mit  $42,6 \pm 5,6\%$  jeweils nicht signifikant verändert. Da das analysierte Blut der drainierenden Vene aber nicht nur aus dem ischämischen Gebiet stammte, sondern durch Blut aus angrenzenden, nicht ischämischen Arealen verdünnt wurde, können kleinere Änderungen der Fettsäureextraktion verborgen geblieben sein.

Schwaiger et al. [359] konnten in ihren Experimenten am Hundeherz mit  $^{11}\text{C}$ -Palmitat weder in der Gruppe mit 20minütiger Okklusion des RIVA und anschließender 3stündiger Reperfusion noch in der Gruppe mit 200minütiger Okklusion des RIVA ohne Reperfusion eine Änderung der  $^{11}\text{C}$ -Palmitat-Retention im Vergleich zu Kontrollbedingungen nachweisen.

In PET-Untersuchungen wurde die myokardiale Aufnahme (Uptake) von  $^{11}\text{C}$ -Palmitat in ischämischen und reperfundierten Arealen untersucht. Im Unterschied zur Extraktion hängt der regionale Uptake einer Substanz auch von der Perfusion ab und wird üblicherweise prozentual (bezogen auf den Uptake in einer Referenzregion) angegeben. Änderungen des Uptake können unterschiedliche Ursachen haben: eine Änderung von Extraktion und/oder Perfusion in der interessierenden Region und eine Änderung von Extraktion und/oder Perfusion in der Referenzregion. Daraus ist ersichtlich, daß der Uptake Schwierigkeiten bezüglich der pathophysiologischen Interpretation aufwirft. Für die klinische Diagnostik ist der Uptake aber eine wichtige Variable, da er verhält-

Tabelle 3.1: Fettsäureextraktion in Ischämie und Reperfusion (Zusammenfassung)

während Ischämie : keine Änderung oder Steigerung
60 min nach Reperfusion: unverändert im Vgl. zu Kontrollbedingungen
in der "Spätphase" (2-4 Wochen) nach Reperfusion: unverändert oder reduziert

nismäßig einfach und reproduzierbar berechnet werden kann.

In Untersuchungen an Hunden mit 3stündiger Ballon–Okklusion des RIVA und nachfolgender 4wöchiger Reperfusion registrierten Schwaiger et al. [358] einen erniedrigten  $^{11}\text{C}$ –Palmitat–Uptake im RIVA–Versorgungsgebiet bis 1 Woche nach Reperfusion, der erst nach 4 Wochen wieder das Niveau der Referenzsegmente erreichte. Allerdings war die regionale Perfusion in vergleichbarem Ausmaß erniedrigt, so daß eine relevante Änderung der Fettsäureextraktion während der Reperfusionsphase wahrscheinlich nicht vorlag.

In Experimenten von Knabb et al. [176] wurden Zeitverlauf und Erholung von regionaler Perfusion und Fettsäure–Uptake nach thrombotischem Verschluß des RIVA für 2 Stunden mit anschließender erfolgreicher, angiographisch kontrollierter Thrombolyse untersucht. Die mit PET und  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  bestimmte Perfusion war während Ischämie auf  $15 \pm 8\%$  reduziert und betrug eine Stunde nach Reperfusion  $82 \pm 25\%$ . Bei weiterhin offenem Gefäß sank die Perfusion auf  $37 \pm 16\%$  nach 24 Stunden mit nachfolgendem Anstieg auf  $66 \pm 11\%$  (1 Woche),  $62 \pm 7\%$  (2 Wochen) und  $64 \pm 18\%$  (4 Wochen). Der mittels PET bestimmte  $^{11}\text{C}$ –Palmitat–Uptake folgte dem Verlauf der Perfusion während Ischämie und früher Reperfusion:  $32 \pm 15\%$  während Ischämie,  $67 \pm 22\%$  nach einer Stunde Reperfusion und  $36 \pm 10\%$  nach 24 Stunden. Danach zeigte der  $^{11}\text{C}$ –Palmitat–Uptake eine größere individuelle Variabilität und nahm im Mittel auf  $45 \pm 26\%$  nach 4 Wochen ab. Aus dem Vergleich von Myokardperfusion und Fettsäure–Uptake läßt sich ableiten, daß die Fettsäureextraktion während Ischämie erhöht und in der Reperfusionsphase zumindest bei einzelnen Tieren erniedrigt war. Tab. 3.1 faßt die Ergebnisse der verschiedenen Studien zusammen.

## 3.2 Fettsäureoxidation

**Ischämie.** Während Ischämie bewirkt die Abnahme der Sauerstoffkonzentration eine schnelle Hemmung der  $\beta$ –Oxidation [400], wodurch der relative Anteil der Gluko-

severwertung am Metabolismus zunimmt [264]. Allerdings ist die Palmitatoxidation auch während Ischämie für den Hauptanteil des oxidativen Sauerstoffverbrauchs verantwortlich [95] [210] [422].

**Reperfusion.** In der Reperfusionsphase ist die Situation weniger klar. Im Tierexperiment kann die Oxidation von  $^{14}\text{C}$ -Palmitat direkt über die  $^{14}\text{CO}_2$ -Bildung berechnet werden. In Experimenten an isolierten Rattenherzen war die  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Oxidation nach 60minütiger Ischämie (Reduktion des Perfusatflusses auf 5 bzw. 0%) lediglich in der Frühphase nach Reperfusion (5 Minuten) reduziert und unterschied sich in weiteren Messungen bis 60 Minuten nach Reperfusionsbeginn nicht von Kontrollbedingungen [123]. Weitere Untersuchungen mit Ratten-, Hunde- und Schweineherzen in der frühen Reperfusionsphase belegten ebenfalls den schnellen Anstieg der Fettsäureoxidation auf (annähernd) präischämische [67] [215] [264] [272] [332] oder sogar gesteigerte [209] [246] Werte.

Im Unterschied zur Frühphase nach Reperfusion konnten Liedtke et al. [212] am Schweineherz eine reduzierte Fettsäureoxidation 4 Tage nach Reperfusion nachweisen, die nicht von einer funktionellen Einschränkung begleitet war. Es ist somit denkbar, daß sich die Fettsäureoxidation in der Reperfusionphase zunächst schnell normalisiert, dann aber einen Abfall im weiteren Verlauf zeigt.

PET-Befunde stehen teilweise im Gegensatz zu den genannten Ergebnissen. Insbesondere geben sie keine Hinweise auf eine rasche Erholung der Fettsäureoxidation in der frühen Reperfusionsphase. Die Charakterisierung des Fettsäuremetabolismus mittels PET beruht auf der Analyse von myokardialen Zeit-Aktivitäts-Kurven nach Injektion einer markierten Fettsäure, typischerweise  $^{11}\text{C}$ -Palmitat. Diese Zeit-Aktivitäts-Kurven zeigen einen biexponentiellen Verlauf. Die gängige Interpretation geht davon aus, daß die initiale (schnelle) Komponente der  $\beta$ -Oxidation entspricht, während die zweite (langsame) Komponente den langsamen Umsatz im intrazellulären Lipid-Pool widerspiegelt [322] [347]. In verschiedenen PET-Studien [147] [359] war die Clearance der schnellen Komponente bei wiederholten Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Reperfusionsphase verlängert (d.h. die  $\beta$ -Oxidation war beeinträchtigt) und die normale Beziehung zwischen oxidativem Palmitat-Metabolismus, Glukose-Metabolismus und Plasmakonzentration an freien Fettsäuren gestört [34]. Eine Normalisierung der schnellen Komponente konnten Heyndrickx et al. [147] nach 2 Wochen und Buxton et al. [34] nach 4 Wochen nachweisen.

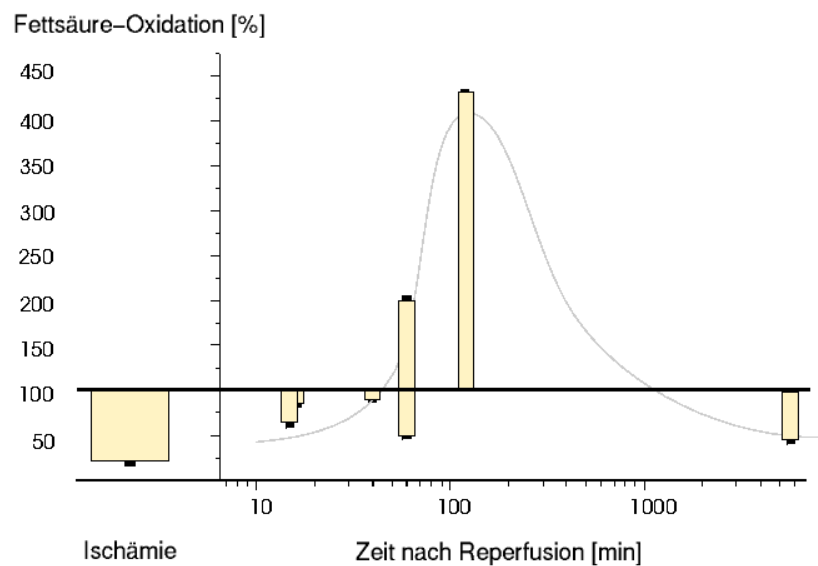


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Fettsäureoxidation während Ischämie und Reperfusion (nach: [123] [207] [209] [212] [215] [246] [264]). Auf der Ordinate ist die Fettsäureoxidation entweder bezogen auf Kontrollexperimente (wenn vorhanden) oder bezogen auf den jeweiligen präischämischen Wert angegeben. PET-Studien blieben unberücksichtigt. Die Abszisse weist zur detaillierteren Darstellung der frühen Reperfusionsphase einen logarithmischen Maßstab auf

Mehrere Ursachen für die diskrepanten Befunde der PET-Untersuchungen und der direkten  $^{14}\text{CO}_2$ -Messung sind denkbar [272]:

1. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Bestimmungen während der Reperfusionsphase waren bei den PET-Studien größer als bei der direkten  $^{14}\text{CO}_2$ -Messung. Daher könnte eine transiente Normalisierung der Fettsäureoxidation in der frühen Reperfusionsphase der Detektion mittels PET entgangen sein.
2. Die Messung metabolischer Parameter mittels PET beruht auf der Analyse von Zeit-Aktivitäts-Kurven nach Bolus-Administration eines Tracers. Im Unterschied dazu erfolgt die Bestimmung der  $^{14}\text{CO}_2$ -Abgabe üblicherweise bei kontinuierlicher Tracer-Zufuhr nach Erreichen eines Äquilibriums. Es ist denkbar, daß die bei beiden Methoden unterschiedliche Durchmischung intrazellulärer Lipid-Pools mit markiertem Tracer die Freisetzung markierter Metabolite in komplexer Weise beeinflusst. Mit beiden Methoden läßt sich eine verzögerte Freisetzung von  $\text{CO}_2$  nachweisen, die der Wiederaufnahme markierter Fettsäuren in die  $\beta$ -Oxidation nach "Zwischenspeicherung" in intrazellulären Lipid-Pools entspricht. Durch die verzögerte Freisetzung von markiertem  $\text{CO}_2$  kann ein et-

wa 20%iger Fehler bei Messung nach kontinuierlicher Tracer-Zufuhr auftreten [272].

3. Die Clearance einer markierten Substanz hängt einerseits von ihrer Metabolisierungsrate und andererseits von ihrem Verteilungsvolumen ab. Eine Zunahme des Verteilungsvolumens könnte die Verlängerung der initialen Clearance-Halbwertszeit in der PET (Positronen-Emissions-Tomographie) auch bei nicht beeinträchtigter  $\beta$ -Oxidation erklären. Allerdings gibt es für eine solche Zunahme des Verteilungsvolumens derzeit keinen Anhalt [272].
4. Durch Freisetzung nicht-metabolisierten Tracers nach initialer intrazellulärer Aufnahme ("back-diffusion", Rückdiffusion) kann die Analyse der Zeit-Aktivitäts-Kurven in der PET erschwert werden. Insbesondere, wenn Rückdiffusion und Metabolisierung eine vergleichbare Größenordnung erreichen, ist die Dekonvolution zur Unterscheidung beider Komponenten schwierig. Das Ausmaß der Rückdiffusion nicht-metabolisierten Tracers wurde unterschiedlich bestimmt: Nellis et al. [272] fanden am Schweineherz nach 30minütiger Flußreduktion auf 40% keine wesentliche Rückdiffusion. Myears et al. [264] bestimmten die Rückdiffusion am Hundeherz nach 60minütiger Okklusion mit 7,8%. Während Ischämie und Hypoxie wurden deutlich höhere Werte von 40–50% gemessen [94].
5. Beide Methoden liefern "gemittelte" Informationen aus Gewebsarealen mit heterogenem Stoffwechsel und heterogener Perfusion. Die Konsequenzen dieser Heterogenität auf die Zeitkonstanten sind unterschiedlich: Zeit-Aktivitäts-Kurven in der PET messen die Aktivitätskonzentration (Retention) des Tracers im Gewebe, was zu einer Überrepräsentation von Zellen mit hoher Retention und langsamem Stoffwechsel führt. Demgegenüber wird der kardiale Efflux von  $^{14}\text{CO}_2$  insbesondere durch Zellen mit der höchsten Stoffwechselaktivität bestimmt.
6. Die wesentliche Einschränkung der PET-Methodik besteht darin, daß die im Gewebe nachgewiesene Aktivität nicht einer definierten chemischen Verbindung zugeordnet werden kann und damit eine Gleichsetzung der schnellen Clearance-Komponente mit der  $\beta$ -Oxidation wahrscheinlich nicht in jeder pathophysiologischen Situation gerechtfertigt ist. Konkrete Untersuchungen dazu fehlen.

In Anbetracht der Limitationen der PET-Technik im Vergleich zur direkten  $^{14}\text{CO}_2$ -Messung sprechen einige Argumente für einen zügigen Anstieg der Fettsäureoxidation

in der Reperfusionsphase, wobei das normale Niveau aber eventuell nicht sofort erreicht wird. Auch ein biphasischer Verlauf mit Einschränkung der  $\beta$ -Oxidation nach vorübergehender (annähernder?) Normalisierung ist denkbar. Abb. 3.1 faßt die Ergebnisse unterschiedlicher Studien zusammen.

### 3.3 Fettsäure-Inkorporation in den Lipid-Pool

Während Ischämie führt die Hemmung der  $\beta$ -Oxidation zu einer schnellen Akkumulation verschiedener Intermediärprodukte aus dem  $\beta$ -oxidativen Stoffwechsel wie  $\beta$ -Hydroxy-Palmitat und  $\beta$ -Hydroxy-Stearat [151] [254] [253]. Freie Fettsäuren (u.a. Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachidonsäure) akkumulieren demgegenüber relativ langsam und lassen sich im Ratten- und Hundeherz erst 20–45 min nach Beginn der Ischämie vermehrt nachweisen [22] [42]. Betroffen von der Fettsäure-Akkumulation ist insbesondere das Subendokard, in dem auch die Sauerstoffversorgung während Ischämie am stärksten reduziert ist [401]. An der Herkunft der intrazellulär akkumulierenden freien Fettsäuren sind mehrere Prozesse beteiligt: (1) die Zunahme des intrazellulären Pools durch verminderten Verbrauch [400], (2) eine (residuale) Aufnahme von Fettsäuren aus dem Blut [326] [410] [401], (3) die Freisetzung von Fettsäuren (insbesondere Arachidonsäure) aus Phospholipiden und Triacylglycerol [42] [400], (4) die De-novo-Synthese von Fettsäuren während Ischämie [110] [114].

In der Reperfusionsphase steigt der Fettsäuregehalt durch Abbau von Phospholipiden und Triacylglycerol insbesondere in schwer geschädigten Zellen weiter an. Die Inkorporation exogen zugeführten Palmitats in den kardiomyozytären Lipid-Pool ist in der Reperfusionsphase nach verhältnismäßig schwachen Ischämieereizen mit geringer Wahrscheinlichkeit irreversibler kardiomyozytärer Schädigung nicht verändert [67] [272] [359]. Nach stärkeren Ischämieereizen wurde in zwei Studien eine gesteigerte  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Aufnahme in den Triglycerid-Pool beobachtet [123] [215]. Auch Bilsen et al. [22] berichteten über eine Zunahme des intrazellulären Gehalts an freien Fettsäuren mit zunehmender Dauer der vorhergehenden Ischämie.



### 3.4 Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch nimmt während Ischämie ab und steigt während Reperfusion schnell an. Myears et al. [264] beschrieben während 60minütiger Koronarokklusion am Hundeherz eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs auf 25% des präischämischen Wertes mit Anstieg auf 55% während Reperfusion. In weiteren Studien konnte mit anderen Modellen und Ischämieprotokollen eine deutlichere Steigerung des Sauerstoffverbrauchs während Reperfusion auf präischämische oder noch höhere Werte registriert werden [123] [201] [378].

Im Gegensatz zum Sauerstoffverbrauch erholt sich die Kontraktilität deutlich langsamer, so daß während Reperfusion eine charakteristische überproportionale Steigerung des Sauerstoffverbrauchs vorliegt. So lag der Sauerstoffverbrauch nach 60minütiger Flußreduktion auf 5% am isolierten Rattenherz schon 5 Minuten nach Beginn der Reperfusion bei präischämischen Werten, während die linksventrikuläre Druckentwicklung noch signifikant auf 60% reduziert war [123]. Andere Autoren beschrieben vergleichbare Werte [201] [351] [378]. Die Ursachen für den disproportional gesteigerten Sauerstoffverbrauch sind nicht geklärt. Mögliche Mechanismen beinhalten eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, den Verbrauch von ATP für nicht-kontraktile Zwecke (z.B. Kalzium-Transport nach extrazellulär) und Energieverbrauchende metabolische "Kurzschlußverbindungen" (z.B. Triacylglycerol-Synthese und -Hydrolyse) [348] [396].

Da ein oxidativer Stoffwechsel — zumindest initial nach Reperfusion — nicht nur in reversibel, sondern auch in irreversibel geschädigten Regionen nachgewiesen werden kann [123], sind metabolische Parameter bezüglich der Vorhersage der Reversibilität von Kontraktionsstörungen in der frühen Reperfusionsphase zurückhaltend zu interpretieren. Es ist spekulativ, inwieweit erst der "Reperfusionsschaden" die Irreversibilität der ischämischen Schädigung verursacht.

### 3.5 Glukoseoxidation

Die Glukoseoxidation weist während Ischämie und Reperfusion typische Veränderungen auf, die weitgehend spiegelbildlich zur  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren verlaufen (Abb. 3.2 und 3.3). Sowohl während Ischämie, als auch in der frühen Reperfusionsphase (bis etwa 1 Stunde nach Reperfusionsbeginn) ist die Glukoseoxidation gesteigert [123]



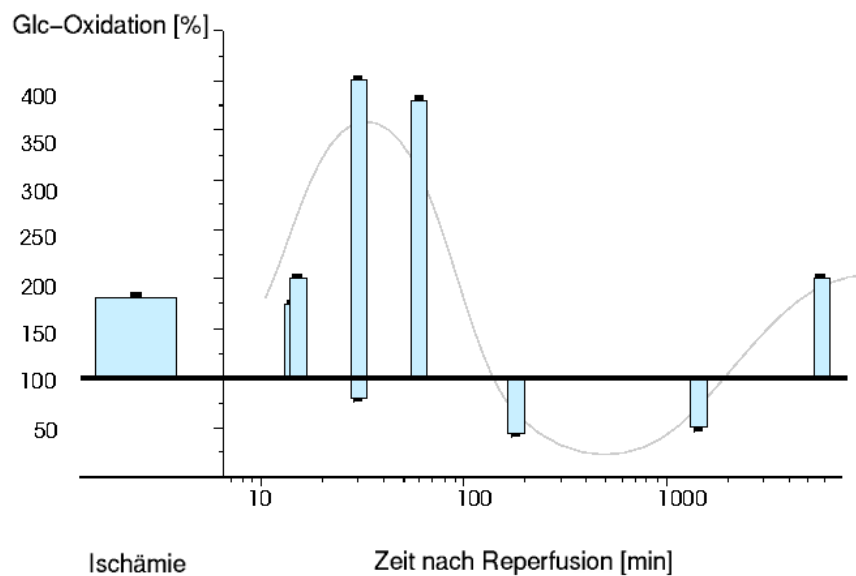


Abbildung 3.2: Schematische Zusammenfassung von tierexperimentellen Befunden zur Glukoseoxidation während Ischämie und Reperfusion (nach: [35] [123] [207] [212] [215] [264] [314] ). Auf der Ordinate ist die Glukoseoxidation entweder bezogen auf Kontrollexperimente (wenn vorhanden) oder bezogen auf den jeweiligen präischämischen Wert angegeben. Die Abszisse weist zur detaillierteren Darstellung der frühen Reperfusionsphase einen logarithmischen Maßstab auf. Die Glukoseoxidation verläuft biphasisch und weitgehend spiegelbildlich zur Fettsäureoxidation (Abb. 3.1 und 3.3)

[264]. Fettsäuren bleiben aber das wichtigste Energiesubstrat und sind für annähernd 90% der ATP-Produktion verantwortlich [215][314].

In der späteren Reperfusionsphase (3 und 24 Stunden nach Reperfusionsbeginn) fanden Buxton et al. [35] nach 3stündiger Ballon-Okklusion des RIVA eine erniedrigte Glukoseoxidation in partiell vernarbtem Myokard, nach 1 Woche gab es in denselben Regionen keinen Unterschied mehr zu präischämischen Werten. Liedtke et al. [212] konnten 4 Tage nach 60minütiger Reduktion des Koronarflusses auf 40% einen gesteigerten Glukosemetabolismus nachweisen.

Die Bestimmung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake mittels PET kann nur bedingt Aufschluß über den Glukose-Stoffwechsel in "stunned myocardium" geben, da der prozentuale  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake auch von der zur Berechnung verwendeten Referenzregion abhängt (s. S. 34). Schwaiger et al. [358] beschrieben 1985 in einer PET-Studie einen gesteigerten  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake in "stunned myocardium", der nach 4 Wochen auf das normale Niveau zurückkehrte. Diese apparente Steigerung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake konnten Buxton et al. [35] in einer Studie am Hundeherz durch eine verminderte Glukoseaufnahme in der für die Uptake-Berechnung verwendeten Referenzregion erklären. Ursache ist

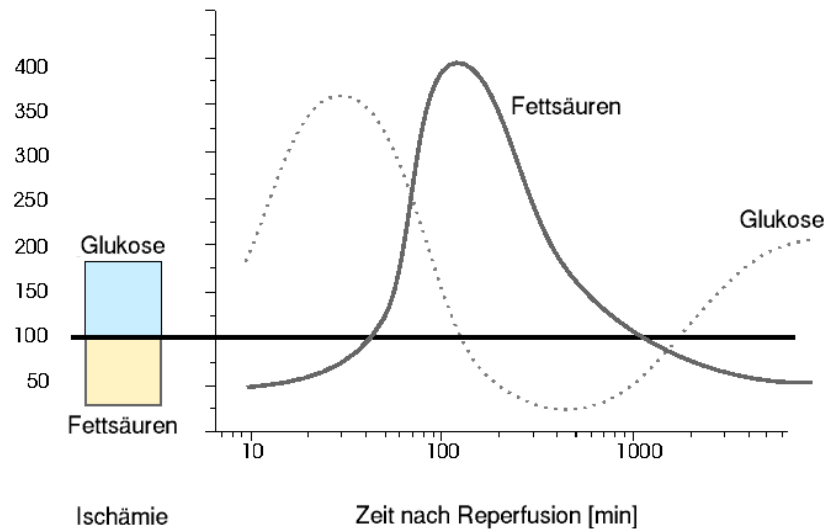


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung von Glukose- und Fettsäureoxidation während Ischämie und Reperfusion. Darstellung wie in Abb. 3.1 und 3.2. Glukose- und Fettsäurestoffwechsel zeigen in Ischämie und Reperfusion einen spiegelbildlichen Verlauf. Die Abszisse weist zur detaillierteren Darstellung der frühen Reperusionsphase einen logarithmischen Maßstab auf

wahrscheinlich eine Hemmung der Glukoseoxidation in der Referenzregion durch im Blut zirkulierende Fettsäuren, während gleichzeitig die Glukoseoxidation in reperfundiertem Myokard nur vermindert supprimierbar ist [35]. Der gesteigerte relative  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake in “stunned myocardium” entspricht somit einer Abnahme des Glukosemetabolismus in normalem, nicht betroffenem Myokard und nicht einer Steigerung des Glukoseumsatzes in reperfundiertem Gewebe.

# 4

## Entwicklung markierter Fettsäuren

Die ersten Berichte über die Anwendung radioaktiv markierter Fettsäuren zur bildlichen Darstellung des Myokards datieren aus dem Jahr 1965 [84] [129]. Evans et al. und Gunten et al. berichteten, daß sich das Herz nach Applikation von  $^{131}\text{I}$ -Oleat (Ölsäure) darstellt und Infarktregionen als Akkumulationsdefekte abgrenzbar sind. Die Markierung von Oleat erfolgte durch Einbringen radioaktiven Iods über der Doppelbindung in der Mitte der Kohlenstoffkette. Aufgrund der geringen spezifischen Aktivität, der relativ geringen myokardialen Aufnahme und der geringen Bildqualität erreichte radioiodiertes Oleat allerdings nicht die klinische Anwendung [17]. Erst 10 Jahre später folgten nach Optimierung radiochemischer Syntheseverfahren weitere entscheidende Entwicklungen [223].

Die für die Entwicklung radioaktiv markierter Fettsäuren wichtigen Parameter lassen

Tabelle 4.1: Zusammenstellung der klinisch evaluierten Fettsäuren für die Darstellung des Myokards

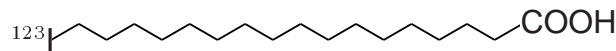
Alkyl-FS	16-I-Hexadekansäure (HXA)
	17-I-Heptadekansäure (HDA)
aromatische FS	15-(p-Iodophenyl)-Pentadekansäure (IPPA)
	15-(o-Iodophenyl)-Pentadekansäure
isosterische Analoga	15-(p-Iodophenyl)-6-Tellur-Pentadekansäure
	17-Iodo-9-Tellur-Heptadekansäure
	14-Fluoro-6-Thia-Heptadekansäure (FTHA)
verzweigt-kettige FS	14-(p-Iodophenyl)-Beta-Methyltetradekansäure
	15-(p-Iodophenyl)-3-Methyl-Pentadekansäure (BMIPP)
	15-(p-Iodophenyl)-3,3-Dimethyl-Pentadekansäure (DMIPP)

sich in drei Punkten zusammenfassen: Auswahl von Fettsäure und Nuklid, Stabilität der Bindung zwischen Fettsäuremolekül und Nuklid, biologisches Verhalten. Im günstigsten Fall werden radioaktive Nuklide eines Elements eingebracht, das auch natürlicherweise im Fettsäuremolekül vorhanden ist (authentische Markierung), d.h. radioaktive Isotope des Sauerstoff, Kohlenstoff oder Wasserstoff. In der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik hat lediglich die authentische Markierung mit  $^{11}\text{C}$  größere Bedeutung für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erlangt ( $^{11}\text{C}$ -Palmitat). Der Vorteil der authentischen Markierung besteht darin, daß die Kinetik des markierten Moleküls direkt dem untersuchten Stoffwechselprozeß entspricht, wohingegen sich bei Einbringen eines Fremdatoms häufig das biologische Verhalten im Vergleich zum unmarkierten Molekül verändert. Für die nuklearmedizinische Bildgebung sind von den biologischen Eigenschaften insbesondere der Uptake im Ziel-Organ, die Residenzzeit im Zielorgan (bzw. die Eliminationsrate) und der biochemische Metabolisierungsweg wichtig [419].

Eine Alternative zur authentischen Markierung ist das Einbringen eines Fremdatoms.  $^{123}\text{I}$  bietet dafür verschiedene günstige Voraussetzungen: (1) die emittierte Strahlung liegt in einem Energiebereich, auf den Gammakameras optimiert sind, (2) die physikalische Halbwertszeit (13 h) ist verhältnismäßig kurz (Strahlenexposition), trotzdem aber lang genug, um einen Transport der markierten Substanz vom Herstellungs- zum Untersuchungsort zu ermöglichen und (3) das Iodatom kann — im Gegensatz zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  — mit Kohlenstoff kovalente Bindungen eingehen.

In verschiedenen Studien wurde zunächst die günstigste Position für das Iodatom ermittelt [224] [419]. Die Substitution durch ein Halogen in der Nähe der Säuregruppe (2- oder  $\alpha$ -Position) führte zu einer deutlichen Reduktion des myokardialen Uptake im Vergleich zum unmarkierten Molekül. Demgegenüber wurde durch Markierung am anderen Ende der Kohlenstoffkette die Stereochemie am wenigsten beeinträchtigt. Das Iodatom entspricht größtmäßig einer Methylgruppe und die myokardiale Aufnahme der in dieser Weise in omega( $\omega$ )-Position iodierten Fettsäuren unterschied sich nicht von den entsprechenden unmarkierten Molekülen. Heute sind Fettsäuren nahezu ausschließlich in  $\omega$ -Position markiert. Als Alternative zu Iod ist auch eine Markierung mit Fluor ( $^{18}\text{F}$ ) möglich. Fluor hat zwar im Vergleich zu Iod eine stärker polarisierende Wirkung, diese wird aber durch die geringere Größe ausgeglichen.

Seit 1965 wurde eine Vielzahl radioaktiv markierter Fettsäuren zur Darstellung des Myokards entwickelt, von denen jedoch nur wenige die klinische Anwendung erreichten. Eine Zusammenstellung der klinisch getesteten Fettsäuren findet sich in Tab. 4.1.

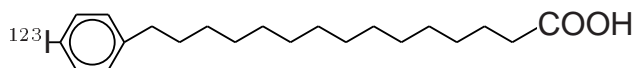
Abbildung 4.1:  $^{123}\text{I}$ -Heptadekansäure

#### 4.1 Markierte Alkyl-Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -HDA)

Die  $\omega$ -Iodierung von (Alkyl-)Fettsäuren unterschiedlicher Länge und deren biologische Testung ergab, daß aufgrund einer Präferenz des Uptake-Mechanismus Fettsäuren mit 16 oder 18 Kohlenstoffatomen die höchste Aufnahme im Herzen zeigen [287] [419]. Eine Doppelbindung im Fettsäuremolekül beeinflusste den kardialen Uptake nicht, eine Dreifachbindung reduzierte den Uptake beträchtlich [419].

Nur 2 Alkyl-Fettsäuren wurden klinisch getestet, insbesondere  $^{123}\text{I}$ -Heptadekansäure (HDA) erlangte eine begrenzte klinische Bedeutung (Abb. 4.1). Bereits 1977 fanden Poe et al. [295] in einer Untersuchung an 21 Patienten einen verminderten  $^{123}\text{I}$ -HDA-Uptake in Infarktregionen. Weitere Studien konzentrierten sich auf die kardiale  $^{123}\text{I}$ -HDA-Elimination. Nach der kardiomyozytären Aufnahme wird  $^{123}\text{I}$ -HDA wie eine natürliche Fettsäure über die  $\beta$ -Oxidation abgebaut, so daß nach kompletter Metabolisierung  $^{123}\text{I}$ -Iodid aus dem Herzen ausgewaschen wird. Somit konnte eine direkte Beziehung zwischen der (extern bestimmten)  $^{123}\text{I}$ -Auswaschrage und der  $\beta$ -Oxidation angenommen werden. Erwartungsgemäß unterschied sich die regionale  $^{123}\text{I}$ -HDA-Elimination in verschiedenen pathophysiologischen Situationen. Visser et al. [409] konnten allerdings zeigen, daß die Eliminationsrate nicht wie angenommen durch die  $\beta$ -Oxidation, sondern vielmehr durch Deiodierung der Fettsäure und Rückdiffusion nicht-metabolisierten Tracers in das Blut bestimmt wird. Eine korrekte Analyse der  $\beta$ -Oxidation mittels  $^{123}\text{I}$ -HDA erfordert demnach Korrekturverfahren für den Anteil an freiem  $^{123}\text{I}$ -Iodid, um zwischen Blut-Pool-Aktivität und myokardialer Aktivität unterscheiden zu können.

Zwei unterschiedliche Korrekturverfahren fanden Verwendung: Bei der Split-dose-Technik wurden zunächst  $^{123}\text{I}$ -HDA und etwa 20 min später  $0,5 \mu\text{Ci } ^{123}\text{I}$  als interner Standard injiziert. Die Korrektur bestand in einer Subtraktion beider Aufnahmen [98]. Alternativ konnte die Korrektur durch Registrierung von Zeit-Aktivitäts-Kurven (z.B. über der V. cava) vorgenommen werden [223]. In Untersuchungen von Styles et al. [385] am offenen Hundeherzen zeigten die (mittels Hintergrund-Korrektur) registrierten myokardialen Zeit-Aktivitäts-Kurven von  $^{125}\text{I}$ -HDA und  $^3\text{H}$ -Palmitinsäure einen vergleichbaren Verlauf, der Anteil freien Iodids betrug etwa 30%. Unterschiede zwischen  $^{125}\text{I}$ -HDA und  $^3\text{H}$ -Palmitinsäure bestanden hinsichtlich der Integration

Abbildung 4.2:  $^{123}\text{I}$ -para- Iodophenylpentadekansäure (IPPA)

in die unterschiedlichen intrazellulären Lipid-Pools [385]. In Patientenuntersuchungen fand sich eine homogene myokardiale  $^{123}\text{I}$ -HDA-Elimination bei Herzgesunden (Halbwertszeit:  $24 \pm 4,7$  min), während bei KHK erhebliche regionale Differenzen nachgewiesen werden konnten [98] [99].

## 4.2 Aromatische Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -IPPA)

Die Probleme der Anwendung von Alkyl-Fettsäuren bestanden in der raschen Deiodierung und der kurzen kardialen Eliminationshalbwertszeit, die eine sinnvolle Anwendung der SPECT-Technik ausschloß [49]. Weitere Entwicklungen zielten auf eine Stabilisierung der Iodverbindung und die Verlängerung der myokardialen Residenzzeit.

Ein Lösungsansatz zur Stabilisierung der Iodverbindung war die Einführung einer  $\omega$ -Iodovinyl-Gruppe [179] [419], ein anderer das Einbringen eines Phenylrings in  $\omega$ -Position mit Markierung dieses Rings durch ein Halogen. Bei den Phenyl-Fettsäuren konnte das Radio-Halogen in ortho- (2-) oder para- (4-) Position eingebracht werden. Es zeigte sich, daß der myokardiale Uptake bei Substitution in ortho-Position aufgrund sterischer Effekte kleiner war als bei Substitution in para-Position. Der Uptake von Fettsäuren, die in para-Position markiert waren, unterschied sich nicht von dem  $\omega$ -iodierter Alkyl-Fettsäuren [419].

Der wichtigste Vertreter der Phenyl-Fettsäuren ist die von Machulla et al. [220] [224] entwickelte  $^{123}\text{I}$ -para-Iodophenyl-Pentadekansäure (IPPA, Abb. 4.2). Im isolierten Rattenherz war die Kinetik von  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{14}\text{C}$ -Palmitinsäure vergleichbar [316] [321]. Die Metabolisierung erfolgt durch  $\beta$ -Oxidation [36], Hauptabbauprodukt ist  $^{123}\text{I}$ -Benzoësäure, die über die Nieren als Hippursäure ausgeschieden wird [76] [79] [220] [224].

Das in die Kardiomyozyten aufgenommene  $^{123}\text{I}$ -IPPA wird nur teilweise direkt der  $\beta$ -Oxidation zugeführt, der übrige Anteil wird in intrazelluläre Lipid-Pools, insbesondere Triglyceride (relative Inkorporation:  $52 \pm 13\%$ ) und Phosphatidylcholin (Lecithin), integriert [189] [374]. Die Konzentration an freiem  $^{123}\text{I}$ -IPPA ist gering und liegt im isolierten Rattenherz unter 1,3% [317].

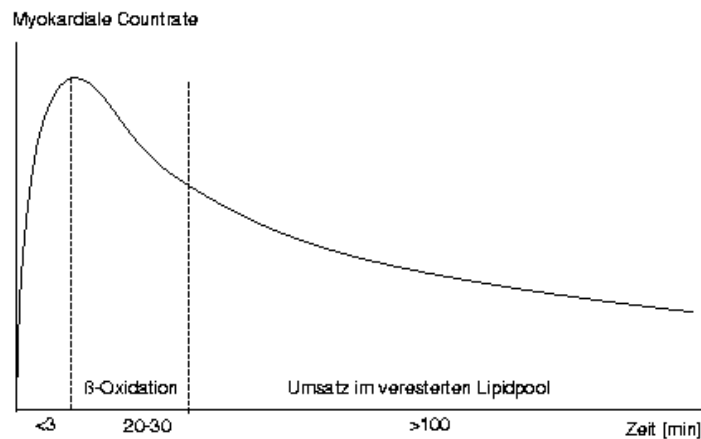


Abbildung 4.3: Myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik. Es lassen sich nach der Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA aus dem Blut zwei Eliminationskomponenten unterscheiden, von denen die erste der  $\beta$ -Oxidation, und die zweite dem Umsatz in den intrazellulären Lipid-Pools zugeordnet wird

Bei externer Registrierung der myokardialen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik können — wie bei anderen, metabolisierbaren Fettsäuren auch — drei Phasen unterschieden werden [413]: die erste Phase wird durch die Extraktion aus dem Blut definiert, die zweite und dritte Phase entsprechen den beiden Komponenten der bi-exponentiellen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearance (Abb. 4.3). Die erste, schnelle Komponente wird der unmittelbar nach der zellulären Aufnahme erfolgenden  $\beta$ -Oxidation zugerechnet [322] [347]. Die zweite, langsame Komponente entspricht dem Umsatz und Turn-over in den intrazellulären Lipid-Pools [322] [341]. Die myokardiale Clearance von  $^{123}\text{I}$ -IPPA ähnelte der von Palmitat [43] [320], die Produktionsrate von  $^{123}\text{I}$ -Benzoësäure war eng mit der Palmitatoxidation korreliert ( $r=0,867$ ;  $p<0,01$ ) [223] [319].

In Studien am Hundeherz wurden die Effekte unterschiedlicher Interventionen auf Uptake und Elimination von  $^{123}\text{I}$ -IPPA untersucht. Der initiale myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Koronarperfusion [322]. Hudon et al. [150] beobachteten den Effekt zunehmender Ischämie auf die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearance und beschrieben in den Ischämiearealen eine zunehmende Eliminationshalbwertszeit. Im akuten Infarktmodell waren auch nach Wiederherstellung des Blutflusses durch Reperfusion der Uptake vermindert und/oder die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearance verlangsamt [311]. Adrenerge Stimulation beschleunigte die Freisetzung von  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Metaboliten (Stimulation der  $\beta$ -Oxidation), Laktat verminderte sie [322].

In klinischen Untersuchungen wurde die Halbwertszeit der Blutclearance mit 1,7 min



bestimmt, bereits 8 min p.i. waren weniger als 10% der injizierten Dosis im Blut nachweisbar [222]. Pippin et al. [294] verglichen bei 19 Probanden den myokardialen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake in Ruhe, bei submaximaler Belastung (Doppelprodukt: 20.000 mmHg/min) und bei maximaler Belastung. Der Uptake nahm bei submaximaler Belastung zunächst zu und fiel bei maximaler Belastung unter Ruhewerte ab, vereinbar mit einer Blockierung des Fettsäuremetabolismus bei hohen Belastungsintensitäten. Prinzipiell ähnliche Ergebnisse stammen von Vyska et al. [411], die in einer kinetischen Analyse von planaren Sequenzsintigrammen eine Abnahme von  $k_1$ , der kinetischen Konstanten für den  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Influx, von  $0,57 \pm 0,13$  /min in Ruhe auf  $0,42 \pm 0,6$ /min während Belastung berechneten. In ihrer Untersuchung nahm der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Influx mit zunehmender  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Plasmakonzentration und zunehmender Myokardperfusion in sättigbarer Weise zu.

**$^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik bei KHK.** In verschiedenen Studien wurde die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik bei KHK untersucht. Reske et al. [318] bestimmten die Extraktionsfraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA nach intrakoronarer Injektion bei Patienten mit und ohne KHK. Bei Patienten ohne KHK lag die First-Pass-Extraktionsfraktion zwischen 45% und 53%, bei KHK-Patienten zwischen 34% und 61%. Uptake und Verlauf der Clearance unterschieden sich in gesundem und ischämisch geschädigtem Myokard. Dudczak [76] analysierte die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination durch biexponentielle Fittung. Die Halbwertszeit der 1. (schnellen) Clearance-Komponente betrug  $12,2 \pm 1,8$  min in gesundem und  $16,2 \pm 2,26$  min in minderperfundiertem Myokard, die der 2. (langsamen) Komponente  $99,2 \pm 18,7$  min (normales Myokard) und  $111,0 \pm 29,6$  min (minderperfundiertes Myokard). Kennedy et al. [168] untersuchten 15 herzgesunde Probanden im Vergleich mit 18 KHK-Patienten. Die Probanden zeigten in der segmentalen Auswertung eine Variation des Uptake von  $18 \pm 7\%$  in Ruhe und  $13 \pm 5\%$  bei Belastung. Die entsprechenden Werte für die KHK-Patienten betrugen 36% (Ruhe) und 30% (Belastung), d.h. das  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Speichermuster war inhomogener. In der Mehrzahl der Segmente, die von einem Gefäß mit mindestens 70%iger Stenose versorgt wurden, war der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake gesteigert und der segmentale Washout verzögert. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis beschrieben Wieler et al. [423] einen erniedrigten Uptake in Regionen, die von einer Koronararterie mit signifikanter Stenose versorgt wurden. Vyska et al. [411] berechneten in einer Untersuchung an 30 KHK-Patienten und 15 Herzgesunden, daß die kinetische Konstante  $k_1$  für den  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Influx in die Kardiomyozyten in ischämischen Arealen auf  $57 \pm 18\%$  des Wertes von normalem Myokard verringert war. Nach Beseitigung der Stenose (PTCA) normalisierte sich der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake.



Schad et al. [337] beschrieben eine Korrelation zwischen Ischämie und vermindertem  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake mit verlangsamter Clearance. In ihrer Studie war ein "fleckiger"  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake nicht spezifisch für eine KHK, sondern fand sich auch bei hypertensiver Herzerkrankung, Diabetes mellitus und Kardiomyopathie. Infarkt-Randzonen zeigten eine sehr niedrige  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aufnahme.

**KHK-Primärdiagnostik.** Die Mehrzahl der Studien zeigte eine Reduktion des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake bei Ischämie. Im weiteren Zeitverlauf führte dann die unterschiedlich schnelle  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination aus ischämischem und normalem Myokard zu einer Angleichung der Aktivitätskonzentrationen. Prinzipiell ähnelt dieses Verhalten der Kinetik von  $^{201}\text{Tl}$ , die durch Redistribution und differentiellen Washout ebenfalls eine Angleichung der Aktivitätskonzentrationen in Segmenten mit und ohne Ischämie bewirkt [18] [296]. In Analogie zum Vorgehen bei der  $^{201}\text{Tl}$ -Myokardszintigraphie mit Belastungs-Redistributions-Protokoll erfolgten einige Studien mit der Frage, inwieweit durch sequentielle Szintigraphie nach  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Injektion signifikante Koronarstenosen erkannt werden können. Hansen et al. [133] untersuchten 14 herzgesunde Probanden und 33 Patienten mit stabiler symptomatischer KHK (mindestens eine Koronarstenose über 70%).  $^{123}\text{I}$ -IPPA wurde bei Belastung injiziert, SPECT-Aufnahmen erfolgten 9 und 40 min p.i. Die Sensitivität bezüglich der Erkennung einer signifikanten KHK war mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA mindestens so hoch (82%) wie mit  $^{201}\text{Tl}$  (72%). Ähnliche Ergebnisse wurden von Kropp et al. [191] und Zimmermann et al. [436] publiziert. Im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  fanden Zimmermann et al. in der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Szintigraphie mehr persistierende Defekte ( $p = 0,021$ ). Trotz der optimistischen Ergebnisse erreichte  $^{123}\text{I}$ -IPPA aber keine klinische Bedeutung in der KHK-Primärdiagnostik.

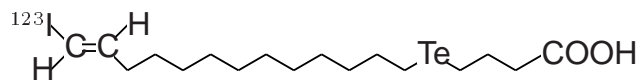
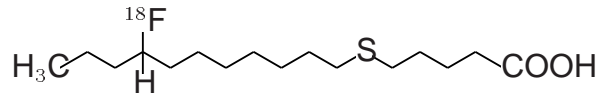
**Vitalitätsnachweis.** Der Nachweis eines erhaltenen Fettsäurestoffwechsels kann als Beleg für myokardiale Vitalität genutzt werden. Murray et al. [261] untersuchten 15 Patienten mit KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ( $\text{LVEF} < 35\%$ ) mittels planarer dynamischer Szintigraphie nach Injektion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA in Ruhe. Bei allen Patienten wurden während der nachfolgenden operativen Revaskularisation transmurale Biopsien entnommen. Die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination wurde zwischen der 3. und 25. Minute p.i. bestimmt. Der Referenzwert der Clearance betrug in diesem Zeitraum bei Herzgesunden  $21 \pm 10\%$ . Bei den KHK-Patienten war die Clearance auf  $17 \pm 2,3\%$  in vitalen und  $13,4 \pm 2,0\%$  in avitalen Segmenten reduziert. Vitales Gewebe konnte mit einer Sensitivität von 92% und einer Spezifität von 86% erkannt werden. Prinzipiell gleiche Ergebnisse fanden Hansen et al. [134] in einer Studie an 23

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (LVEF vor Revaskularisation:  $39 \pm 14\%$ ). In einer weiteren Studie beschrieben Murray et al. [262] eine Übereinstimmung zwischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA und der  $^{201}\text{Tl}$ -Reinjektionsaufnahme von 77%. In allen diskordanten Segmenten war die Vitalität in der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Szintigraphie erhalten. Eine signifikante  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Akkumulation oder ein  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Washout von mehr als 16% zwischen der 3. und 25. Minute p.i. identifizierte vitales Myokard unabhängig von der Lokalisation. Achtzig Prozent der mittels  $^{123}\text{I}$ -IPPA als vital klassifizierten Segmente zeigten postoperativ eine verbesserte systolische Funktion.

**Hypertonie. Kardiomyopathie.** Die Störung des Fettsäurestoffwechsels ist ein sensibler Parameter der linksventrikulären Schädigung und nicht spezifisch für die KHK. Dementsprechend fanden sich Störungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik auch bei nicht-koronaren Herzerkrankungen. Knapp et al. [177] beschrieben eine (regional unterschiedlich) erniedrigte regionale Extraktionsfraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA bei hypertensiver Herzerkrankung und Hypertrophie/hypertropher Kardiomyopathie. Die  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme zeigte bei diesen Patienten keine systematischen Veränderungen. Bei dilatativer Kardiomyopathie fand sich eine heterogene Aufnahme sowohl von  $^{123}\text{I}$ -IPPA als auch von  $^{201}\text{Tl}$  bei gleichzeitiger Reduktion der mittleren  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktionsfraktion um 12%. Ugolini et al. [397] beschrieben ebenfalls eine größere Heterogenität des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake bei 19 Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie im Vergleich zu Herzgesunden ( $27 \pm 11\%$  vs.  $18 \pm 5\%$ ). Gleichzeitig war der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Washout beschleunigt. Das Ausmaß der Heterogenität des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake korrelierte mit der NYHA-Klasse. Im Vergleich mit der nicht-ischämischen Kardiomyopathie zeigten KHK-Patienten eine noch größere Heterogenität ( $45 \pm 14\%$ ) bei verlangsamtem Washout.

### 4.3 Isosterische Analoga ( $^{18}\text{F}$ -FTHA)

Im Vergleich zu den Alkyl-Fettsäuren wiesen Phenyl-Fettsäuren keine relevante Deiodierung auf und die myokardiale Eliminationshalbwertszeit war länger. Trotzdem war die myokardiale Clearance von  $^{123}\text{I}$ -IPPA noch schnell genug, um die Anwendung der SPECT-Technik — die eine stabile Tracerkonzentration im Herz voraussetzt — zu behindern. Dementsprechend erfolgte die Mehrzahl der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Studien in planarer Technik, SPECT wurde nur vereinzelt angewendet.

Abbildung 4.4:  $^{123}\text{I}$ -Iodovinyl-5-Tellur-OktadecensäureAbbildung 4.5:  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-6-Thia-Heptadekansäure (FTHA)

Von radiochemischer Seite wurden weitere modifizierte Fettsäuren mit dem Ziel der Verlängerung der myokardialen Residenzzeit entwickelt. Ein Ansatz war das Einbringen eines Tellur-Atoms in der Mitte der Kohlenstoffkette. Das Te-Atom blockiert die  $\beta$ -Oxidation, so daß einmal aufgenommene Fettsäuren in den Kardiomyozyten verbleiben [179]. Da  $^{123\text{m}}\text{Te}$  mit einer Halbwertszeit von 120 Tagen eine aus Sicht des Strahlenschutzes ungünstig lange Halbwertszeit aufweist, wurde ein inaktives Te-Atom in das Fettsäuremolekül integriert und radioaktives Iod als (para) Iodophenyl- [116] oder (trans) Iodovinyl-Gruppe [180] [181] angekoppelt (Abb. 4.4). Mit Tellur-Fettsäuren konnte erstmals gezeigt werden, daß ein “trapping” von modifizierten Fettsäuren im Herz möglich ist [179].

Eine Alternative zu Tellur ist die Integration eines Schwefel-Heteroatoms in die Kohlenstoffkette. In  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-6-Thia-Heptadekansäure (FTHA, Abb. 4.5) wird die  $\beta$ -Oxidation durch das Fremdatom in 6-Position ebenfalls blockiert, was zu einer langdauernden kardialen Retention führt [62] [303]. Im Mäuseherz zeigte  $^{18}\text{F}$ -FTHA einen myokardialen Uptake von  $39,8 \pm 3,0\%$  der injizierten Dosis. Die nachfolgende Clearance war langsam mit einer Halbwertszeit von etwa 2 Stunden. Vorbehandlung mit einem Carnitin-Palmitoyl-Transferase I-Hemmer reduzierte den myokardialen Uptake um 80–90% [62]. Mäki et al. [226] untersuchten in einer dynamischen PET-Studie 7 Patienten mit chronischer KHK im nüchternen Zustand und während euglykämisch-hyperinsulinämischen Clampings. Während des Clampings nahm der mittlere myokardiale Uptake um 76% ab. Die Autoren folgerten, daß die  $^{18}\text{F}$ -FTHA-PET physiologisch sinnvolle Daten zum Fettsäure-Uptake liefert. Schulz et al. [353] untersuchten den Nutzen der  $^{18}\text{F}$ -FTHA-PET zum Vitalitätsnachweis bei 21 Patienten mit fortgeschrittener KHK und reduzierter linksventrikulärer Funktion. Der  $^{18}\text{F}$ -FTHA-Uptake war vergleichbar mit dem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Uptake ( $r=0,80$ ), nicht aber mit dem  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake ( $r=0,57$ ). Insbesondere in deutlich hypoperfundierten Segmenten war der  $^{18}\text{F}$ -FTHA-Uptake niedriger als der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake und das Ausmaß vitalen Myokards wurde mit  $^{18}\text{F}$ -FTHA unterschätzt.

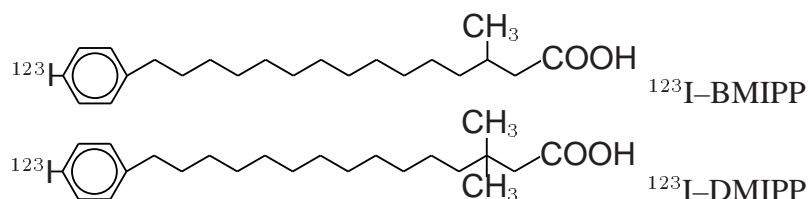


Abbildung 4.6: Verzweigt-kettige Fettsäuren

#### 4.4 Verzweigt-kettige Fettsäuren ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP)

Neben der Integration von Heteroatomen in die Kohlenstoffkette kann eine Verlängerung der myokardialen Residenzzeit auch durch Einführung einer Methylverzweigung erreicht werden. Wie die Heteroatome behindert auch die Methylverzweigung die  $\beta$ -Oxidation. Zwei Iod-markierte verzweigt-kettige Fettsäuren wurden Anfang der 80er Jahre in den Oak Ridge National Laboratories entwickelt (Abb. 4.6):  $^{123}\text{I}$ -15-(p-Iodophenyl)-3-(R,S)-Methyl-Pentadekansäure (BMIPP) und  $^{123}\text{I}$ -15-(p-Iodophenyl)-3,3-Dimethyl-Pentadekansäure (DMIPP).

Untersuchungen am Rattenherz zeigten, daß die myokardiale Residenzzeit durch zusätzliche Methylgruppen verlängert wird. Die Halbwertszeit der myokardialen Clearance betrug für IPPA 5–10 min, für BMIPP mit einer Methylverzweigung 30–45 min und für DMIPP mit zwei Methylverzweigungen 6–7 Stunden [4] [178]. Im Vergleich mit IPPA zeigten die verzweigt-kettigen Fettsäuren reduzierte Inkorporationsraten in Tri- und Diglyceride (DMIPP deutlicher als BMIPP). Die in der Fraktion der freien Fettsäuren nachweisbare Radioaktivität (als Maß des nicht-metabolisierten Fettsäureanteils) war bei DMIPP am größten und bei IPPA am kleinsten. Im Vergleich zu Iodovinyl-Fettsäuren wurde mit  $\beta$ -Methyl-Fettsäuren ein höherer kardialer Uptake und ein niedrigerer Blutspiegel erreicht [179]. Von den verzweigt-kettigen Fettsäuren hat  $^{123}\text{I}$ -BMIPP die größte Bedeutung und wurde 1993 in Japan kommerziell eingeführt (Cardiodine<sup>R</sup>). Die relativ lange myokardiale Residenzzeit von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP gestattet die Durchführung von SPECT-Studien.

Kardiomyozytäre Aufnahme und Retention von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP hängen vom intrazellulären ATP-Spiegel ab [101]. Der Abbau von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP beginnt mit der Bildung von  $\alpha$ -OH-BMIPP durch  $\alpha$ -Oxidation. Danach folgen die oxidative Decarboxylierung und die Abspaltung von Propionsäure. Nach Abgabe des Propionylrestes kann das übrige Molekül durch sukzessive Zyklen der  $\beta$ -Oxidation weiter degradiert werden, das Endprodukt ist (p-Iodophenyl)-Azetat [178] [429].

**$^{123}\text{I}$ -BMIPP-Kinetik.** Nach intrakoronarer Injektion zeigte  $^{123}\text{I}$ -BMIPP im offenen Hunderherz eine hohe initiale Extraktion (74% der injizierten Dosis) und eine weitgehende Retention (65,3% der injizierten Dosis nach 30 min) [100]. Der primär in die Kardiomyozyten aufgenommene aber nicht retinierte Anteil wurde zum größten Teil als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Oxidationsprodukt freigesetzt, die Rückdiffusion von unverändertem  $^{123}\text{I}$ -BMIPP betrug 2,1% der injizierten Dosis. Alpha-Oxidationsprodukte konnten bereits 1 min p.i. nachgewiesen werden. Nohara et al. [278] untersuchten den Einfluß kompetitiver Energiesubstrate auf den  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Metabolismus. Während Lipidinfusion wurden eine Abnahme der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Extraktionsfraktion, eine Steigerung des Washout, eine Steigerung der Rückdiffusion und eine Abnahme der Metaboliten im venösen Blut registriert (jeweils  $p < 0,05$ ). Während Glukoseinfusion waren Extraktion, Retention und Washout unverändert, die Rückdiffusion nahm signifikant zu.

**KHK-Primärdiagnostik.** Der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake korreliert mit dem regionalen Blutfluß. In Untersuchungen von Reinhardt et al. [310] am Kaninchenherz waren die Aktivitätsprofile von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{201}\text{Tl}$  vergleichbar und das Countraten-Verhältnis zwischen normalem und hypoperfundiertem Myokard zeigte mit beiden Tracern keine Unterschiede. Dudczak et al. [77] beschrieben bei 15 Patienten mit KHK nach  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Injektion in Ruhe einen reduzierten Uptake in Infarktarealen und Segmenten, die von einem Gefäß mit relevanter Stenose versorgt wurden. Kropp et al. [190] untersuchten 20 KHK-Patienten nach  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Injektion bei Belastung. SPECT-Aufnahmen wurden nach Belastung (1. SPECT), 3 Stunden später (2. SPECT) und nach Reinjektion (3. SPECT) angefertigt (analog zum Belastungs-Redistributions-Reinjektions-Protokoll der  $^{201}\text{Tl}$ -Myokardszintigraphie). In der Aktivitätsverteilung zeigten sich keine Unterschiede zwischen den ersten beiden Aufnahmen, eine Auffüllung ischämischer Segmente war in der 3. SPECT erkennbar. Matsunari et al. [237] beschrieben nach Ruheinjektion eine gesteigerte frühe  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Clearance in Segmenten mit reversibler Ischämie durch gesteigerte Rückdiffusion. Nach Injektion unter Belastung waren die Defekte in der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-SPECT stärker ausgeprägt als in der  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT, wahrscheinlich als Ausdruck des synergistischen Effekts der reduzierten Koronardurchblutung und des gestörten Fettsäuremetabolismus.

**Kardiomyopathie. Hypertrophie. Hypertonie.** Bei Kardiomyopathie und Hypertrophie ergaben sich mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP ähnliche Befunde wie mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA. Kurata et al. [193] verglichen in einer autoradiographischen Studie mit kardiomyopa-

thischen Hamstern die Aktivitätsverteilungen von  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{125}\text{I}$ -BMIPP. Es zeigte sich eine "Entkopplung" des Uptake beider Tracer, wobei der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake bei deutlich inhomogener Speicherung insbesondere in den endokardnahen Abschnitten der Ventrikelwand reduziert war. Prinzipiell gleiche Befunde fanden Yamamoto et al. [430] bei hypertensiven Ratten. In Patientenuntersuchungen zeigten sich in hypertrophierten Regionen bei normalem (oder gesteigertem)  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake ein reduzierter  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake und eine beschleunigte Clearance (Diskordanz zwischen  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP) [194] [268] [391]. Tadamura et al. [387] untersuchten 28 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie mit  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET,  $^{11}\text{C}$ -Azetat-PET und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-SPECT. Dabei war der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake häufig gestört, ohne daß signifikante Änderungen des Glukose- oder Azetat-Metabolismus nachweisbar waren. Segmentale Abnormitäten waren mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP häufiger (34%) als mit  $^{11}\text{C}$ -Azetat (18%) oder  $^{18}\text{F}$ -FDG (5%). Shimonagata et al. [367] fanden bei 12 Patienten mit asymmetrischer septaler Hypertrophie in 40% der Segmente eine erniedrigte  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Speicherung im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  (ohne eindeutige regionale Bevorzugung). Der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Defekt-Score korrelierte mit der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF), nicht aber dem  $^{201}\text{Tl}$ -Defekt-Score. Bislang ist die klinische Signifikanz der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Befunde bei hypertropher Kardiomyopathie noch unklar [49].

## **II**

### **Fragestellung der Arbeit**

## 5

# Fragestellung

Die Definition der “neuen ischämischen Syndrome” hatte in den letzten Jahren erheblichen Einfluß auf Diagnostik und Therapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Für die nicht-invasive bildgebende Diagnostik ist dabei von besonderem Interesse, daß (1) die gleiche Wandbewegungsstörung durch unterschiedliche pathophysiologische Sequenzen hervorgerufen sein kann und (2) bei quantitativ gleichem Koronarfluß unterschiedliche pathophysiologische Zustände und unterschiedlich ausgeprägte Wandbewegungsstörungen vorliegen können. Die alleinige Registrierung von regionaler Myokardperfusion oder regionaler Wandkinetik ist demzufolge für die differentialdiagnostische Abgrenzung nicht ausreichend.

Jede Perfusionsstörung wirkt sich unmittelbar auf den Energiehaushalt aus. Als Indikator für die Störung des Energiehaushaltes kann die veränderte Nutzung unterschiedlicher energieliefernder Substrate dienen. Die Folgen von Koronarstenosen für den kardiomyozytären Energiehaushalt lassen sich demnach durch die veränderte Nutzung radioaktiv markierter Substrate erfassen und bildlich mittels nuklearmedizinischer Methoden darstellen. Ein Beispiel für die Effektivität dieses Ansatzes ist die gesteigerte Glukoseutilisation in ischämischem Myokard und die Anwendung des markierten Glukoseanalogons  $^{18}\text{F}$ -FDG für die Vitalitätsdiagnostik mittels PET. Demgegenüber ist die Analyse des kardialen Lipidstoffwechsels aufgrund der Komplexität der möglichen Stoffwechselwege schwieriger und bislang ohne klinische Bedeutung. Lipide sind aber — zumindest theoretisch — von besonderem Interesse, da ihre Oxidation einerseits für den Hauptteil der ATP-Produktion verantwortlich ist und andererseits Abbauprodukte aus dem Lipidstoffwechsel zu einer Schädigung des Herzens beitragen können.



Das Hauptinteresse bisheriger Studien zum Lipidstoffwechsel galt der Oxidation langkettiger Fettsäuren in Ischämie und Reperfusion. Im Vergleich zur Oxidation stehen für die Fettsäure-Extraktion weniger Daten zur Verfügung. Die Extraktion ist aber für die nuklearmedizinische Diagnostik von besonderer Bedeutung, da sie neben dem regionalen Blutfluß die initiale Aufnahme des markierten Substrats in die Kardiomyozyten und damit das für die Bildgebung zur Verfügung stehende Signal determiniert. Ziel der Arbeit war demzufolge die Bestimmung der Extraktion langkettiger Fettsäuren in chronisch ischämischem (hibernierendem) und in reperfundiertem ("stunned myocardium") Myokard.

Im ersten Teil dieser Arbeit erfolgten Untersuchungen an isolierten Rattenherzen. Die First-Pass-Extraktion langkettiger Fettsäuren sollte in Abhängigkeit von einem veränderten Substratangebot während Flußreduktion und wiederholt in der Reperfusionphase registriert werden. Der Ischämieereiz wurde so gewählt, daß keine irreversiblen Schäden auftraten.

Im zweiten Teil wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht und die am isolierten Herz erhobenen Daten der klinischen Realität gegenübergestellt. Untersuchungen erfolgten einerseits an Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit effektiver Reperfusion ("stunning") und andererseits an Patienten mit chronischer KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ("hibernation"). Die für die pathophysiologische Charakterisierung wichtigen Daten über die regionale Wandbewegung wurden mittels transthorakaler Echokardiographie bzw. Herzkatheteruntersuchung (Ventrikulographie) registriert.

# **III**

## **Experimentelle Studien**

# 6

## Tierexperimentelle Untersuchungen

### 6.1 Retrograde Perfusion nach Langendorff

Erste Experimente mit isolierten Herzen zur Untersuchung physiologischer und biochemischer Parameter wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt. Nachdem die Untersuchung von isolierten Kaltblüterherzen bereits möglich war, beschrieb Martin [234] 1883 seine Methode der Isolierung von Säugetierherzen. Obwohl das Herz in Martins Modell noch eine Passage des Blutes/Perfusats durch die Lunge auf dem Weg vom rechten zum linken Ventrikel beinhaltete (und somit nicht komplett isoliert war), wurden Untersuchungen unabhängig von nervalen Einflüssen möglich. Der nächste Schritt wurde von O. Langendorff [199] 1895 beschrieben und beinhaltete die komplette Isolierung des Herzens. Im Langendorff-Modell wird das Herz an der Aorta ascendens an den Perfusionsapparat angeschlossen. Das herzwärts strömende Perfusat bewirkt durch den Perfusionsdruck den Schluß der Aortenklappen und fließt durch die Koronargefäße in den eröffneten Sinus coronarius bzw. rechten Vorhof ab. Das Langendorff-Modell ist heute noch das Standardmodell für die Untersuchung metabolischer und physiologischer Parameter am Herzen. Abb. 6.1 zeigt schematisch den Aufbau des benutzten Modells mit der Anordnung der Meßfühler.

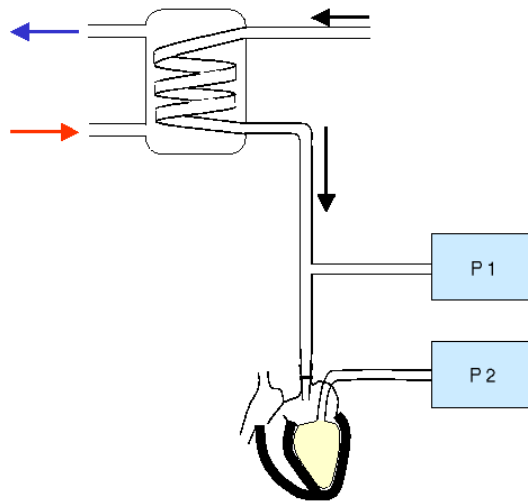


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung des benutzten Langendorff-Modells. Das Perfusat fließt mit konstantem Druck durch den Wärmetauscher (oben) und von dort retrograd durch die Aorta in die Koronarien. Ein Druckwandler misst den Druck in der Aorta (P 1, Perfusionsdruck). Ein wassergefüllter Ballon im linken Ventrikel dient der Bestimmung des linksventrikulären Drucks (P 2)

## 6.2 Methodik der Tierexperimente

### 6.2.1 Präparation

Alle Untersuchungen erfolgten an männlichen Wistar-Ratten (250–350 g). Nach Anästhesie mit Na-Thiopental (15 mg/100g i.p.) wurde der Thorax eröffnet, das Herz schnell entnommen, in ein Becherglas mit eiskalter Kochsalzlösung überführt und nach Kanülierung der Aorta ascendens retrograd nach Langendorff perfundiert. Die Perfusion erfolgte flußkonstant mit einer modifizierten, nicht-rezirkulierenden Krebs-Henseleit-Lösung mit folgender Zusammensetzung (soweit nicht anders angegeben): NaCl 118 mmol/l, KCl 4,7 mmol/l, CaCl<sub>2</sub> 2,52 mmol/l, MgSO<sub>4</sub> 1,64 mmol/l, NaHCO<sub>3</sub> 24,88 mmol/l, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18 mmol/l und Glukose 10 mmol/l, äquilibriert mit 5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub> bei 37° C. Alle Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich (Deisenhofen) bezogen. Das Perfusat wurde vor Anwendung gefiltert (0,2 µm), um einer Embolie des Koronargeßsystems vorzubeugen. Nach Beginn der retrograden Perfusion wurde ein wassergefüllter Latex-Ballon in den linken Ventrikel eingeführt. Dieser Ballon erlaubte isovolumetrische Kontraktionen und diente der Messung des intraventrikulären Drucks. Das Wasservolumen des Ballons wurde so gewählt, daß der enddiastolische

intraventrikuläre Druck bei  $\sim 5$  mmHg lag. Ein weiterer Drucksensor lag oberhalb des Herzens zur Messung des Aortendrucks (= Perfusionsdruck der Koronarien).

Nach Beendigung der Präparation wurden alle Herzen für 20 min bei einer Flußrate von 8 ml/min ohne jede Intervention perfundiert (Stabilisierungsperiode), dabei ergab sich ein Aortendruck von  $\sim 40$  mmHg. Nach Ende der Stabilisierungsperiode folgte eine Serie von 3 Bestimmungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion in 15minütigen Intervallen (Referenzwerte). Fünfzehn Minuten nach der dritten Referenzmessung begann die Interventionsphase.

Alle Herzen schlugen während des gesamten Experiments spontan, eine elektrische Stimulation wurde nicht eingesetzt. Nach Beendigung des jeweiligen Experiments wurden die Herzen gewogen, in 4–5 koronale Scheiben geschnitten und mit 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (Tetrazoliumrot, TTC) gefärbt [122] [174]. TTC färbt vitales Myokard rot und diente dem Ausschluß irreversibel geschädigten Myokards. In die Auswertung wurden nur Herzen ohne makroskopisch erkennbare Myokardschäden eingeschlossen.

### 6.2.2 Analyse der kapillären $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik

Die Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA im First-Pass wurde entsprechend der Indikator-Verdünnungsmethode bestimmt [13] [14] [242] [328]. Dabei wird auf der arteriellen Seite ein Aktivitätsbolus appliziert, der neben dem markierten Substrat einen oder mehrere markierte Referenztracer enthält. Die Kinetik der Referenztracer ist bekannt, typische Referenztracer verteilen sich ausschließlich im intravaskulären (Albumin) oder interstitiellen (Sucrose) Raum. Unmittelbar nach Applikation des Bolus werden auf der venösen Seite Blutproben gesammelt. Durch Vergleich der Konzentrationen von markiertem Substrat und Referenztracer im venösen Blut kann die Kinetik des Substrats beschrieben werden. In dieser Studie bestand der Aktivitätsbolus aus 100 kBq  $^{123}\text{I}$ -IPPA (diffusibler Tracer) und 100 kBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin (intravaskulärer Referenztracer), die in 300  $\mu\text{l}$  Perfusat gelöst und als Bolus oberhalb des Herzens über eine spezielle, aus zwei parallelen Glasröhrchen bestehende Aortenkanüle (Abb. 6.2) appliziert wurden. Durch Umschalten der Perfusion vom ersten Röhrchen auf das zweite (in das zuvor der Aktivitätsbolus eingefüllt worden war) konnte der Tracerbolus bei konstanter Flußrate in das System eingebracht werden. Alle Teile des Langendorff-Apparats, die in direkten Kontakt mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumin kamen, waren aus Glas und wurden mit einer Silikon-Lösung (Sigmacote<sup>R</sup>, Sigma-Aldrich, Deisenhofen) zur Vermeidung

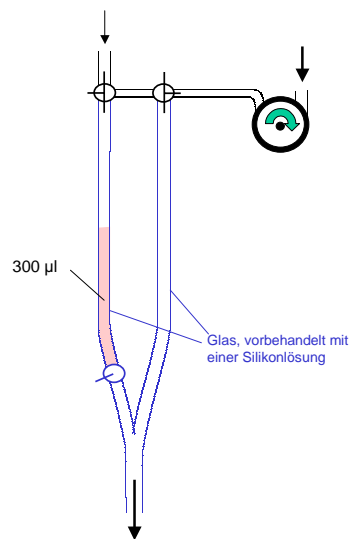


Abbildung 6.2: Aortenkanüle für die Experimente am isolierten Rattenherz. Die Kanüle bestand aus zwei parallel laufenden Glasröhrchen. Der Tracerbolus von 300  $\mu\text{l}$  wurde in das Röhrchen auf der linken Seite appliziert. Durch Umschalten vom rechten auf das linke Röhrchen konnte der Tracerbolus bei konstantem Fluß appliziert werden. Die Pfeile kennzeichnen die Richtung des Perfusatflusses

von Tracer-Adhäsion vorbehandelt.

Nach jeder Applikation eines Tracerbolus wurde das aus dem Herzen abströmende (venöse) Perfusat während 5 min analysiert. Bei einer Flußrate von 8 ml/min wurden venöse Proben nach 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 200, 250 und 300 sec gesammelt. Bei niedrigerer Flußrate wurden die Zeitpunkte derart an die Flußrate angepaßt, daß ein minimales Probenvolumen von 200  $\mu\text{l}$  garantiert war. Bei jedem Herzen wurden mehrere aufeinanderfolgende Bestimmungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion durchgeführt. Somit war — mit Ausnahme der jeweils ersten Messung — Restaktivität von vorhergehenden Bestimmungen im Herzen vorhanden. Zur Korrektur für diese Restaktivität wurde eine zusätzliche venöse Probe unmittelbar vor jeder Bolusapplikation gesammelt (Nullprobe) und die darin enthaltene Aktivität von allen nachfolgenden Proben subtrahiert. Von jeder venösen Probe wurden 100  $\mu\text{l}$  separiert und die darin enthaltene  $^{123}\text{I}$ - und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Aktivität in einem Gamma-Counter (LKB Wallac 1282) bestimmt. Zur Unterscheidung der Emissionen von  $^{123}\text{I}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wurde je ein Energiefenster manuell um die Energie-Peaks der beiden Isotope zentriert und die registrierte Aktivität für den Streustrahlenanteil (6,5% Streustrahlung von  $^{123}\text{I}$  in das  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fenster), die Hintergrundaktivität und den physikalischen Zerfall während der Meßdauer korrigiert.

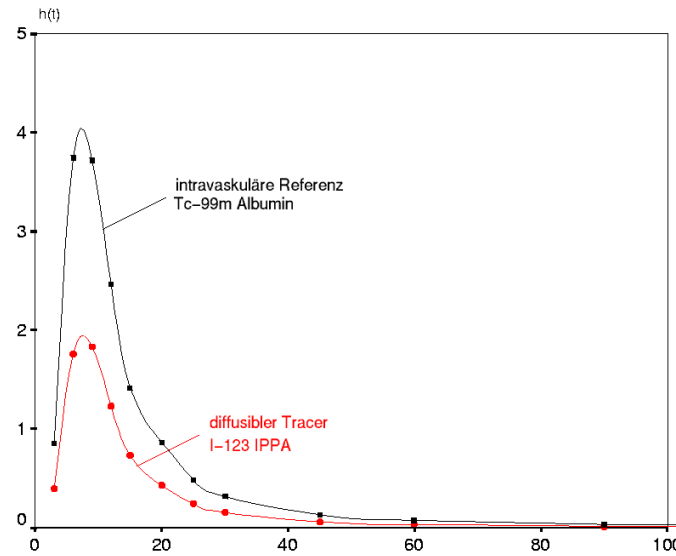


Abbildung 6.3: Normierte Transportfunktionen  $h(t)$  von  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin und  $^{123}\text{I}$ -IPPA. Die Differenz zwischen beiden Kurven entspricht der im Myokard verbliebenen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Menge

Basierend auf den Zählraten der einzelnen Proben wurden entsprechend Gleichung 6.1 normierte Transportfunktionen  $h(t)$  für  $^{123}\text{I}$ -IPPA (ippa) und  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin (alb) berechnet (Abb. 6.3). Dabei entspricht  $F$  dem Perfusatfluß in ml/min,  $A(t)$  der Radioaktivität in Zerfällen pro Minute (dpm - disintegrations per minute) je Milliliter Perfusat zum Zeitpunkt  $t$  und  $A_0$  der gesamten injizierten Aktivität in dpm:

$$h(t) = F \cdot \frac{A(t)}{A_0} \quad (6.1)$$

Nach Berechnung der  $h(t)$ -Kurven wurde die instantane Extraktion für jeden Zeitpunkt bestimmt:

$$E(t) = 1 - \frac{h(t)_{ippa}}{h(t)_{alb}} \quad (6.2)$$

In Kenntnis der instantanen Extraktion zu jedem Zeitpunkt kann das kapilläre Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt ( $PS_{cap}$ ) berechnet werden (Renkin-Crone-Gleichung) [55] [312] [313]:

$$PS_{cap} = -F \cdot \ln(1 - E_{max}) \quad (6.3)$$

Die Anwendung der Renkin–Crone–Gleichung setzt einen unidirektionalen Tracer–Transport vom intravasalen Volumen in das Interstitium voraus. Zumindest in der Frühphase nach Bolusapplikation trifft diese Voraussetzung weitgehend zu, da Rückdiffusion nicht-metabolisierten Tracers und Freisetzung radioaktiver Metabolisierungsprodukte quantitativ von untergeordneter Bedeutung sind. Als maximale Extraktion ( $E_{max}$ ) galt die höchste instantane  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion, die bis zum Erreichen des Peaks der  $h(t)_{alb}$ -Kurve gemessen wurde.

Zusätzlich zur instantanen Extraktion wurde die Netto-Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA bestimmt. Die Netto-Extraktion berücksichtigt Tracer-Austausch in beide Richtungen (aus dem Gefäß in das Interstitium und umgekehrt) und wurde als Zeit-Integral der normierten Transportkurven berechnet:

$$E_{net} = \frac{\int_0^t [h(t)_{alb} - h(t)_{ippa}] d\lambda}{\int_0^t h(t)_{alb} d\lambda} \quad (6.4)$$

Dabei war  $\lambda$  eine Variable für die Integration und  $t$  der Zeitpunkt, an dem der intravasculäre Referenztracer  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin zu 99% im abströmenden (venösen) Perfusat wiedergefunden war.

Basierend auf der Aktivitätskonzentration im abströmenden Perfusat wurde die Retentionsfraktion  $R(t)$  für  $^{123}\text{I}$ -IPPA bestimmt:

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\lambda) d\lambda \quad (6.5)$$

Der Netto-Uptake von  $^{123}\text{I}$ -IPPA ist eine Funktion von Tracer-Antransport und Netto-Extraktion und wurde entsprechend Gleichung 6.6 berechnet:

$$Uptake_{net} = F \cdot E_{net} \quad (6.6)$$

Zur weiteren Analyse des Tracer-Austausches über die kapilläre Wand wurde das logarithmierte Verhältnis von  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin  $[\ln(\frac{C_{alb}(t)}{C_{ippa}(t)})]$  gebildet und als "log-ratio-Zeit-Diagramm" dargestellt. Dabei entsprachen  $C_{ippa}(t)$  und  $C_{alb}(t)$  den Konzentrationen von  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{99m}\text{Tc}$ -Albumin im venösen Perfusat.



### 6.2.3 Radiopharmaka

$^{99m}\text{Tc}$ -Albumin wurde nach Herstellerangaben von einem kommerziell erhältlichen Kit präpariert (Albumoscint, duPont Pharma, Bad Homburg).  $^{123}\text{I}$ -IPPA wurde von Cygne bv (Eindhoven, Niederlande) bezogen. Nach Angaben des Herstellers war die spezifische Aktivität des  $^{123}\text{I}$ -IPPA am Kalibrierungszeitpunkt größer als 0,17 GBq/mg und somit die mit jedem Aktivitätsbolus applizierte IPPA-Gesamtmenge kleiner als 2 ng. In separaten Experimenten konnte gezeigt werden, daß bei den eingesetzten Substanzmengen und Volumina eine Sättigung des Uptake-Mechanismus nicht auftritt.

### 6.2.4 Parameter der linksventrikulären Kontraktilität

Die Signale der beiden Drucksensoren (Aortendruck und intraventrikulärer Druck) wurden mittels einer PC-kompatiblen Datenakquisitionskarte (PCL-818HD, Advantech Co. Ltd., Cincinnati, Ohio, U.S.A.) digitalisiert (Digitalisierungsfrequenz: 1000 Hz) und spezieller Software weiter verarbeitet (DaisyLab, Datalog GmbH, Mönchengladbach). Von der linksventrikulären Druckkurve wurden der enddiastolische (LVEDP) und endsystolische (LVESP) linksventrikuläre Druck sowie die Herzfrequenz bestimmt. Die Differenz zwischen LVEDP und LVESP war der bei jeder Kontraktion entwickelte linksventrikuläre Druck (LVDP – “left ventricular developed pressure”). Das Produkt von LVDP und Herzfrequenz diente als Maß der myokardialen Arbeit (Doppelprodukt). Für die Auswertung wurden nur Herzen berücksichtigt, bei denen der LVDP am Ende der Stabilisierungsphase bei mindestens 70 mmHg lag. Die Bestimmung von Herzfrequenz und LVDP erfolgte unmittelbar vor jeder Applikation eines Aktivitätsbolus sowie fortlaufend über mehrere Minuten nach Flußänderungen.

### 6.2.5 Statistik

Angegeben sind das arithmetische Mittel  $\pm$  1 SEM (Standardfehler des Mittelwerts). Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test überprüft. Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen.

# 7

## Einfluß der Flußrate

### 7.1 Einleitung

Ziel dieser Versuchsserie war die Analyse des Zusammenhanges zwischen myokardialen Blutfluß und  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion. Dabei galt ein spezielles Interesse der Frage, ob die Hemmung der  $\beta$ -Oxidation während Ischämie mit einer Abnahme der Fettsäureextraktion gekoppelt ist. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, daß die Netto-Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA auch in minderperfundiertem Myokard erhalten und bei Flußraten von 25% oder weniger des "normalen" Flusses sogar überproportional gesteigert ist.

### 7.2 Studienprotokoll

Es wurden 15 Herzen untersucht, die Methodik ist in Abschnitt 6.2 detailliert erläutert. Nach der Stabilisierungsphase folgten 3 Bestimmungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion in 15minütigen Intervallen (Referenzphase). Die dritte Bestimmung diente als Referenz für die Beurteilung von Extraktionsänderungen während der Interventionsphase. Fünfzehn Minuten nach der 3. Messung wurde der Fluß entweder gesteigert oder reduziert und die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion 10 min später bei veränderter Flußrate gemessen. Die Anzahl der bei den einzelnen Flußraten untersuchten Herzen ist in Tabelle 7.1 zusammengefaßt. Das mittlere Herzgewicht nach Ende der Experimente betrug  $1,8 \pm 0,06$  g.

Tabelle 7.1: Anzahl der bei einzelnen Flußraten untersuchten Herzen

Flußalteration	n
10–20%	2
20–30%	8
50%	1
200%	2
300%	2

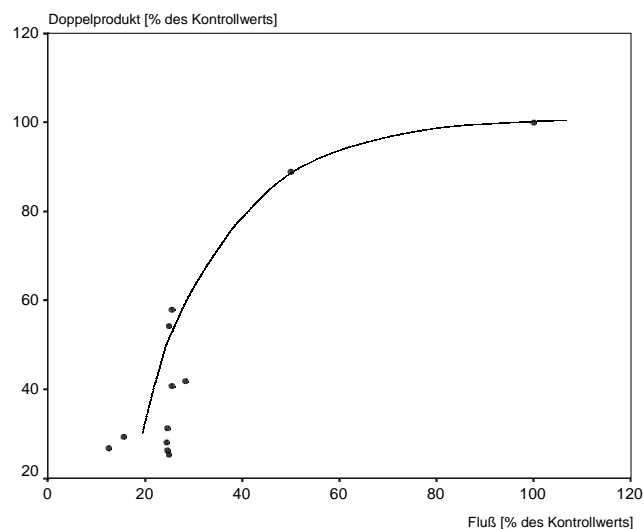


Abbildung 7.1: Doppelprodukt in Abhängigkeit von der Flußrate (“perfusion–contraction–matching”)

### 7.3 Ergebnisse

**Referenzphase.** Die Netto-Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA veränderte sich während der Referenzphase nicht und betrug  $50,8 \pm 3,1\%$  (1. Bestimmung),  $48,8 \pm 3,7\%$  (2. Bestimmung) und  $51,6 \pm 2,8\%$  (3. Bestimmung). Zum Zeitpunkt der 3. Referenzmessung betrug das Doppelprodukt  $12.000 \pm 1.500$  mmHg/min, das kapilläre PS-Produkt  $3,7 \pm 0,24$  ml/g·min und der LVEDP  $7,2 \pm 0,7$  mmHg.

**Interventionsphase.** Das Doppelprodukt nahm während Flußreduktion entsprechend den Mechanismen des “perfusion–contraction–matching” ab [329] und blieb bei Flußsteigerung konstant (Abb. 7.1).

Das kapilläre PS-Produkt nahm mit ansteigendem Fluß zu (Abb. 7.2).

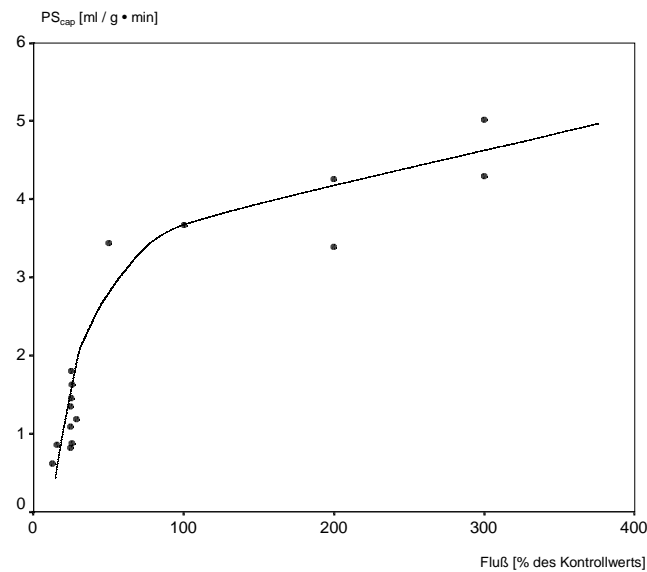


Abbildung 7.2: Kapilläres PS-Produkt für  $^{123}\text{I}$ -IPPA. Bei hohen Flußraten stieg das PS-Produkt an

Die Netto-Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA nahm bei ansteigender Flußrate ab und bei abnehmender Flußrate zu. Die Beziehung zwischen Fluß und Netto-Extraktion folgte für Flüsse zwischen  $\sim 25\%$  und  $300\%$  des Kontrollflusses ( $8 \text{ ml/min}$ ) einem exponentiellen Zusammenhang. Unterhalb einer Flußrate von  $\sim 25\%$  war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion größer als durch die exponentielle Abhängigkeit erklärt (Abb. 7.3).

Die Berechnung der Retentionsfraktion ergab eine höhere  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Retention bei niedrigen Flußraten. Ein Beispiel zeigt Abb. 7.4 für die Situation bei Kontrollfluß und bei  $25\%$  des Kontrollflusses.

Die log-ratio-Zeit-Diagramme zeigten deutliche Unterschiede bei variierenden Flußraten (Abb. 7.5). Im log-ratio-Zeit-Diagramm entspricht die frühe ansteigende Komponente dem Traceranteil, der ohne Kapillarpassage direkt den venösen Ausfluß erreicht. Demgegenüber repräsentiert die zweite (abfallende) Komponente denjenigen Traceranteil, der nach vorhergehendem Verlassen des Kapillarraums wieder in den Intravasalraum zurückkehrt [327]. In Abb. 7.5 kann eine zweite (abfallende) Komponente lediglich bei Kontrollfluß (nicht aber bei Flußreduktion auf  $25\%$ ) identifiziert werden.

Der berechnete Uptake von  $^{123}\text{I}$ -IPPA nahm mit steigendem Fluß zu. Abb. 7.6 zeigt alle individuellen Datenpunkte zusammen mit der Geraden für einen optimalen Perfusions-tracer (dessen Uptake direkt der Flußrate entspricht). Der Vergleich dieser Geraden mit den individuellen Datenpunkten zeigt, daß (1) bei Flußraten bis etwa  $100\%$  eine

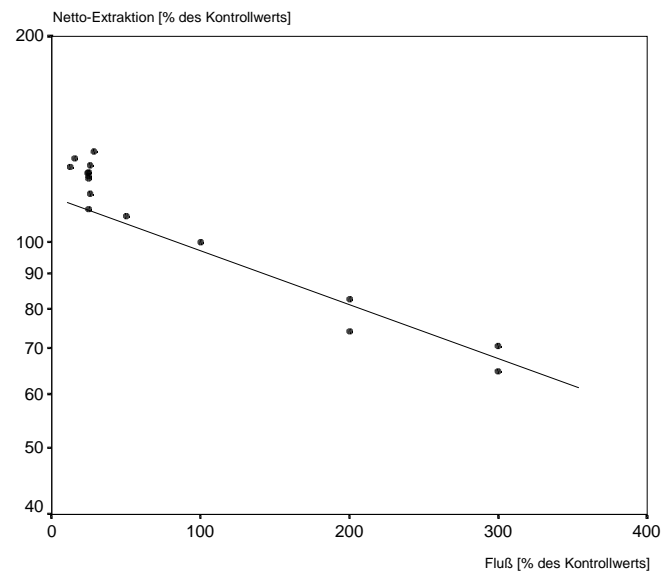


Abbildung 7.3:  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion in Abhängigkeit von der Flußrate (semi-logarithmische Darstellung). Die exponentielle Beziehung zwischen Fluß und Extraktion gilt über weite Flußbereiche. Bei sehr niedrigem Fluß ist die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion überproportional gesteigert

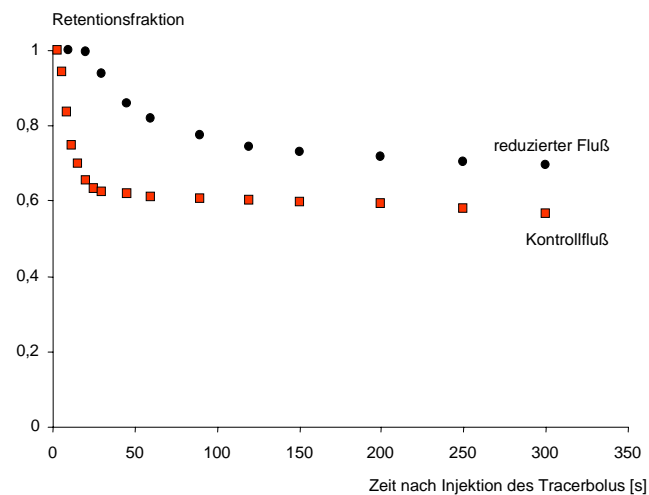


Abbildung 7.4: Retentionsfraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA bei Kontrollfluß und bei reduziertem Fluß (25%). Die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Retention stieg bei niedrigen Flüssen an

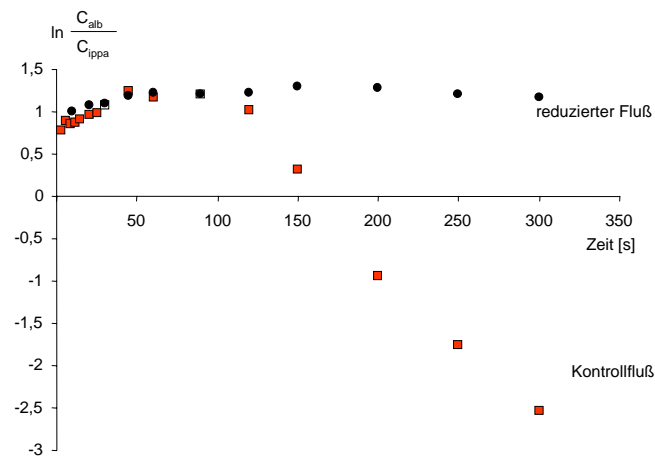


Abbildung 7.5: Log-ratio-Zeit-Diagramm für  $^{123}\text{I}$ -IPPA bei Kontroll- und reduziertem Fluß (25%). Der erste (aufsteigende) Anteil entspricht dem Traceranteil, der ohne Kapillarpassage direkt auf der venösen Seite abfließt. Die zweite (abfallende) Komponente wird durch Rückfluß von Tracer aus dem Extravasal- in den Intravasraum verursacht. Ein Rückfluß (Rückdiffusion) von  $^{123}\text{I}$ -IPPA wurde bei Kontrollfluß, nicht aber bei Flußreduktion auf 25% beobachtet

annähernd lineare Beziehung zwischen Uptake und Fluß besteht, (2) bei höheren Flußraten der Uptake erkennbar niedriger ist als der Fluß und (3) bei Flußraten unterhalb des Kontrollflusses der relative  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake in allen Fällen geringfügig größer war als der relative Fluß.

## 7.4 Diskussion

### 7.4.1 $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion

Die First-Pass-Extraktion eines Tracers und der regionale Blutfluß sind miteinander gekoppelt. Während Flußreduktion nimmt die Kontaktzeit markierter Tracer mit der Kapillarwand zu und die Extraktion steigt an. Die Beziehung zwischen Fluß, Permeabilität und Extraktion wird durch die Renkin-Crone-Gleichung  $E = 1 - e^{-\frac{PS}{F}}$  beschrieben, in der E für die Extraktion, F für den Fluß und PS für das kapilläre Permeabilitäts-Oberflächen-Produkt steht. Die Renkin-Crone-Gleichung beschreibt eine exponentielle Beziehung zwischen Fluß und Extraktion zumindest in Situationen, in denen keine Sättigung spezifischer Transportmechanismen auftritt.

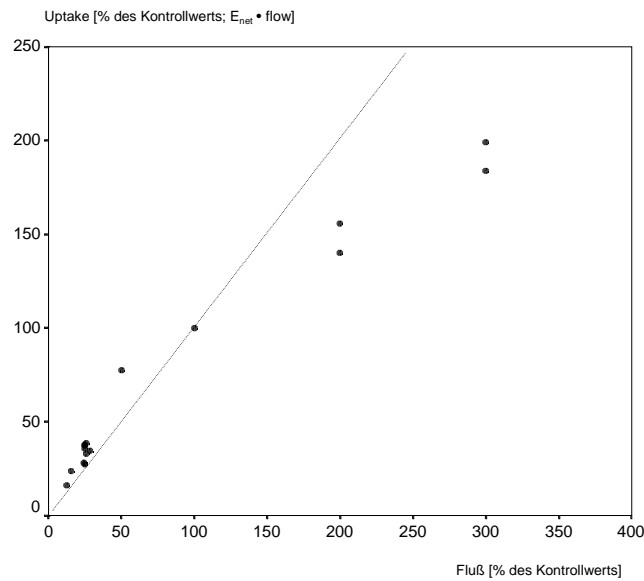


Abbildung 7.6:  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake bei unterschiedlichen Flußraten. Die Gerade zeigt die Beziehung für einen "optimalen Perfusionstracer". Bei Flüssen unterhalb des Kontrollflusses liegen alle Uptakewerte oberhalb der Geraden

Experimentelle Ergebnisse zur Beziehung von regionalem myokardialen Blutfluß und Extraktion langkettiger Fettsäuren sind kontrovers. Myears et al. [264] untersuchten am offenen Thorax von Hunden die myokardiale Extraktionsfraktion nicht veresterter Fettsäuren durch Bestimmung arterio-venöser Konzentrationsgradienten. In ihren Experimenten unterschied sich die Fettsäure-Extraktion während Flußreduktion auf 25% ( $36,6 \pm 2,7\%$ ) und während der nachfolgenden Reperfusion ( $42,6 \pm 5,6\%$ ) nicht von Kontrollbedingungen ( $41,2 \pm 6,0\%$ ;  $p = \text{n.s.}$ ). Im Gegensatz dazu nahm im gleichen Experiment die Extraktionsfraktion von Glukose während Ischämie signifikant von  $2,2 \pm 2,0\%$  auf  $25,0 \pm 2,0\%$  zu und verblieb während Reperfusion auf dem erhöhten Niveau ( $15,4 \pm 2,2\%$ ;  $p < 0,05$  im Vergleich mit Kontrollbedingungen und Ischämie).

Schwaiger et al. [359] bestimmten am Hund die myokardiale Retentionsfraktion von  $^{11}\text{C}$ -Palmitat mittels Szintillationssonde nach intrakoronarer Tracer-Injektion. In ihren Experimenten ergab sich keine Änderung der Palmitatretention während Reduktion des epikardialen Flusses auf 29,4% mit gleichzeitiger Reduktion des endokardialen Flusses auf 10,7%.

Im Unterschied zu den Ergebnissen von Myears et al. [264] und Schwaiger et al. [359] konnten Vyska et al. [411] in einer Patientenstudie eine Abhängigkeit der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion vom Fluß nachweisen. In ihrer Untersuchung an 30 Patienten mit KHK und 15 Herzgesunden nahm  $k_1^*$ , die kinetische Konstante für den  $^{123}\text{I}$ -IPPA Influx in

das myokardiale Gewebe, bei Reduktion des relativen Plasmaflusses in nicht-linearer Weise zu. In ähnlicher Weise beschrieben Marie et al. [230] im isolierten Kaninchenherz eine exponentielle Zunahme der frühen Retention von  $^{123}\text{I}$ -16-Iodo-3-Methyl-Hexadekansäure (MIHA) mit abnehmendem Koronarfluß.

Auch in der hier dargestellten Studie stieg die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion bei Reduktion des Blutflusses exponentiell an und zeigte bei Flußreduktion auf weniger als  $\sim 25\%$  sogar eine mehr als exponentielle Steigerung. Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Annahme, daß die Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA weitgehend der Renkin-Crone-Gleichung folgt. Die offensichtlichen Unterschiede zwischen dieser Studie und den Ergebnissen von Myears et al. [264] und Schwaiger et al. [359] können durch mehrere Faktoren erklärt werden:

1. Myears et al. bestimmten die Extraktionsfraktion nicht-veresterter Fettsäuren aus der arterio-venösen Konzentrationsdifferenz in einer "steady state"-Situation. Im Gegensatz dazu wird in den meisten anderen Studien ein Tracer-Bolus appliziert ("pulse labeling"-Technik). Die Verteilung der (markierten) Fettsäure in den intrazellulären Lipidpools unterscheidet sich mit beiden Techniken und es ist möglich, daß die berechneten Extraktionsfraktionen technikabhängig variieren.
2. Für ihre Berechnungen benötigten Myears et al. venöses Blut aus dem ischämischen Segment. Dieses Blut wurde der Vene entnommen, die das ischämische Gebiet drainierte. Die ausgewählte Vene sammelte aber vermutlich nicht nur Blut aus dem ischämischen, sondern auch aus angrenzendem, nicht-ischämischem Myokard. Der resultierende Verdünnungseffekt könnte diskretere Änderungen der Fettsäureextraktion während Ischämie kaschiert haben.
3. Das Perfusat in dieser Studie enthielt lediglich Glukose (ohne Insulin) und  $^{123}\text{I}$ -IPPA als Energiesubstrate. In den Hundepräparationen von Myears et al. und Schwaiger et al. waren weitere Energieträger verfügbar. Konkurrenz der unterschiedlichen Energieträger könnte die Fettsäureextraktion beeinflußt haben.
4. Die aufgeführten Studien untersuchten die Extraktion unterschiedlicher Fettsäuren (nicht-veresterte Fettsäuren,  $^{11}\text{C}$ -Palmitat,  $^{123}\text{I}$ -IPPA,  $^{123}\text{I}$ -MIHA). In den mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{123}\text{I}$ -MIHA durchgeführten Studien zeigte sich eine Abhängigkeit der Fettsäureextraktion / des Fettsäureinflux vom Fluß. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten somit Ausdruck eines unterschiedlichen physiologi-



schen Verhaltens der verschiedenen Fettsäuren sein. Tatsächlich konnten Renstrom et al. [315] Tracer-spezifische Unterschiede der Extraktion von  $^{18}\text{F}$ -FTHA und  $^{125}\text{I}$ -BMIPP während Hypoxie belegen. Entsprechende Daten für  $^{123}\text{I}$ -IPPA fehlen.

Die Mechanismen, die für den überproportionalen Anstieg der Netto-Extraktion bei sehr niedriger Flußrate in dieser Studie verantwortlich sind, können durch die Berechnung von Retentionsfraktionen und die Analyse des log-ratio-Zeit-Diagramms weiter analysiert werden. Bei Flüssen von 25% (bezogen auf den Kontrollfluß) oder weniger war die Retentionsfraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA gesteigert, während gleichzeitig das log-ratio-Zeit-Diagramm keinen Netto-Washout (Rückdiffusion) zeigte. Daraus ergibt sich als Schlußfolgerung, daß eine Limitation des Tracer-Washout einen wichtigen Faktor für den beobachteten überproportionalen Anstieg der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Netto-Extraktion bei niedrigem Fluß darstellte. Eine partielle Einschränkung des Tracer-Washout ist in Situationen zu erwarten, in denen der Fluß niedriger als das kapilläre PS-Produkt der untersuchten Substanz ist [15] und sich interstitielle und intravaskuläre Tracerkonzentrationen angleichen. Die niedrigen Flußraten dieser Studie waren kleiner als das berechnete kapilläre PS-Produkt von  $^{123}\text{I}$ -IPPA und eine Limitation des Washout lag demzufolge mit hoher Wahrscheinlichkeit vor.

Es bleibt spekulativ, ob zusätzlich zur Limitation des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Washout eine Steigerung der *zellulären*  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion und/oder -Retention vorlag. Die Ergebnisse dieser Studie liefern dafür keinen Beleg, schließen eine kardiomyozytäre Komponente aber auch nicht aus.

Das berechnete kapilläre PS-Produkt für  $^{123}\text{I}$ -IPPA von  $3,7 \pm 0,24$  ml/g·min lag im Bereich der für markiertes Palmitat publizierten PS-Produkte ( $\sim 1,6$  ml/g·min [118] und  $7,0$  ml/g·min [327]) und war größer als die PS-Produkte von  $^{201}\text{Tl}$  (zwischen  $0,7 \pm 0,3$  und  $1,22 \pm 0,4$  ml/g·min [15] [206] [241]) und  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi ( $\sim 0,48$  ml/g·min [241]). Die Zunahme des PS-Produkts mit dem Fluß kann theoretisch durch eine Zunahme der kapillären Permeabilität oder der kapillären Oberfläche (oder beider) erklärt werden, wahrscheinlich entspricht sie einer Rekrutierung von kapillärer Oberfläche bei größeren Flußraten wie sie beispielsweise auch für  $\text{Tl}^+$  und  $\text{K}^+$  beschrieben worden ist [15] [206].

### 7.4.2 $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake

In dieser Studie wurden weitgehend parallele Veränderungen von Fluß und  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake registriert. Allerdings war der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake bei niedrigen Flußraten geringfügig größer als der Fluß und stieg umgekehrt bei hohen Flußraten nicht vollständig flußproportional an. Diese Ergebnisse stimmen mit Resultaten früherer Studien überein. Schwaiger et al. [358] untersuchten den  $^{11}\text{C}$ -Palmitat-Uptake in einem Hundemodell mit 3stündiger Ballon-Okklusion des RIVA. Während dabei der Fluß auf  $31,8 \pm 10,6\%$  reduziert war, fiel der  $^{11}\text{C}$ -Palmitat-Uptake auf  $36,0 \pm 11,0\%$ . In ihrem Modell fanden Schwaiger et al. eine gleichsinnige Änderung von  $^{11}\text{C}$ -Palmitat-Uptake und Fluß ( $r=0,75$ ). Van der Vusse et al. [401] registrierten in ischämischem Hundemyokard, erzeugt durch partielle Okklusion des RIVA für 120 min, einen reduzierten Uptake nicht-veresterter Fettsäuren. Wie in dieser Studie war der relative Fettsäure-Uptake geringfügig größer als die Flußminderung. Renstrom et al. [315] untersuchten den Uptake von  $^{125}\text{I}$ -BMIPP und  $^{18}\text{F}$ -FTHA bei 19 Schweinen. Während Flußreduktion auf 40% nahm der Uptake beider Tracer auf  $\sim 60\%$  ab.

Comans et al. [47] untersuchten den Uptake von  $^{125}\text{I}$ -Iodophenyl-3,3-Dimethyl-Pentadekansäure (DMIPP) bei Hunden mit extrakorporaler Perfusion des RIVA bei unterschiedlichen Flußraten. Dabei konnte die Beziehung zwischen normalisiertem Blutfluß und normalisiertem  $^{125}\text{I}$ -DMIPP-Uptake am besten durch eine exponentielle Beziehung beschrieben werden. Der normalisierte  $^{125}\text{I}$ -DMIPP-Uptake war — vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie — bei niedrigen Flußraten größer als der normalisierte Fluß. Sloof et al. [373] untersuchten mit demselben Modell die Heterogenität von Blutfluß und  $^{125}\text{I}$ -DMIPP-Uptake in Abhängigkeit von der Flußrate. Während Flußreduktion nahm die Heterogenität von Fluß und  $^{125}\text{I}$ -DMIPP-Uptake deutlich zu, während gleichzeitig die Übereinstimmung beider Parameter abnahm. Sloof et al. folgerten, daß es bei niedriger Flußrate zu einer Entkopplung von Fettsäuremetabolismus und myokardialen Blutfluß kommt. Auch in dieser Studie zeigte sich eine größere Variabilität der Doppelprodukte und Netto-Extraktionswerte bei niedriger Flußrate (Abb. 7.1 und 7.3).

Die klinische Interpretation von SPECT-Aufnahmen des Myokards beruht weitgehend auf der Analyse des regionalen Tracer-Uptake. Für die Fettsäure-SPECT ist dabei der Vergleich mit Perfusionstracern von besonderer Bedeutung. Aus den Ergebnissen dieser Studie läßt sich ableiten, daß *während* akuter Ischämie der Uptake von Fettsäuren und Perfusionstracern in vergleichbarem Ausmaß erniedrigt ist (wahrscheinlich gering-

fällig zugunsten der Fettsäuren). Auch wenn die chronische Ischämie in dieser Studie nicht untersucht wurde, mag spekuliert werden, daß dort eine vergleichbare Situation existiert. Tatsächlich wurde in zwei Patientenstudien ein im Vergleich zur Perfusion erhaltener (gesteigerter) Uptake von Fettsäuren in chronisch ischämischem bzw. chronisch dysfunktionalem, vitalem Myokard registriert [227] [372]. Auch Strauss et al. [382] beschrieben einen im Vergleich mit  $^{201}\text{Tl}$  erhöhten  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake in Segmenten, die von einem Gefäß mit hochgradiger Stenose versorgt wurden.

Eine andere Situation besteht in Myokard, das *nach* einem ischämischen Ereignis (akutes koronares Syndrom mit Reperfusion, Belastungsischämie) untersucht wird. So konnte in verschiedenen klinischen Studien ein im Vergleich zu Perfusionstracern verminderter Uptake von Fettsäuren dokumentiert werden [96] [97] (s. Kapitel 11 und 12). Die Fettsäure-SPECT bietet daher eventuell eine Methode zur nicht-invasiven Differenzierung zwischen hibernation und stunning.

### 7.4.3 Limitationen

In dieser Studie war das gesamte Herz in gleicher Weise der Flußalteration ausgesetzt. Im Gegensatz dazu ist die Myokardperfusion bei Patienten mit KHK durch regionale Perfusionsinhomogenitäten geprägt. Die hämodynamischen und metabolischen Folgen der regionalen und globalen Ischämie unterscheiden sich wahrscheinlich und die Ergebnisse dieser Studie können möglicherweise nicht unmittelbar auf die klinische Situation übertragen werden.

Die Zufuhr energiereicher Substrate wurde im verwendeten Langendorff-Modell komplett kontrolliert. Das ist einerseits ein Vorteil, da der Effekt von Flußalterationen auf die Fettsäureextraktion isoliert untersucht werden konnte. Andererseits hängt aber der Uptake von Fettsäuren in der physiologischen Realität in komplexer Weise von der Verfügbarkeit kompetitiver Substrate ab [117] [281] [306] [388] [425] [426]. Der Einfluß konkurrierender Substrate wurde hier nicht untersucht.

Das Perfusat in dieser Studie enthielt weder Albumin noch einen Sauerstoffträger (z.B. Erythrozyten). Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Myokards sicherzustellen, wurde ein supraphysiologischer Fluß von 8 ml/min (Kontrollbedingungen) gewählt. Der kombinierte Effekt von geringem onkotischen Druck (Fehlen von Albumin) und geringer Viskosität (verglichen mit Blut) zusammen mit der hohen Flußrate resultierte in einem Perfusionsdruck von etwa 40 mmHg. Dieser Wert liegt im Bereich von

publizierten Werten für dieses Modell [75]. Bedingt durch den geringen onkotischen Druck des Perfusats kann trotz des relativ niedrigen Perfusionsdrucks ein Gewebsödem mit entsprechender Vergrößerung des interstitiellen Volumens aufgetreten sein und die Ergebnisse dieser Studie beeinflußt haben. Gegen einen relevanten Effekt des möglicherweise vorhandenen Gewebsödems auf die Ergebnisse dieser Studie spricht aber, daß die hier berechneten Parameter (u.a.  $E_{net}$  und  $PS_{cap}$ ) in separaten Experimenten im gleichen Modell über einen Zeitraum von mehr als zwei Stunden stabil waren und keine wesentliche zeitabhängige Veränderung zeigten (s. Kontrollexperimente in Kapitel 9).

Diese Studie untersuchte Adaptationen an eine akute Flußänderung. Die Resultate können folglich nicht ohne weiteres auf die Situation der chronischen Ischämie (“hibernation”) übertragen werden.

# 8

## Effekt von Insulin

### 8.1 Einleitung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, daß die Fettsäureextraktion bei akuter Flußreduktion erhalten ist. Unbeantwortet blieb dabei die Frage nach dem Einfluß von konkurrierenden Energiesubstraten. Der quantitativ wichtigste, mit den Fettsäuren konkurrierende Energielieferant ist Glukose. Um den Einfluß einer erhöhten Glukoseverfügbarkeit zu untersuchen, wurde in diesem Versuchsteil die myokardiale Glukoseaufnahme durch Zusatz von Insulin zum Perfusat erleichtert. Unter Insulineinfluß werden Glukosetransporter (GLUT-4) auf die Zellmembran transloziert und damit die Glukoseaufnahme gesteigert. Die Frage dieses Versuchsteils war, ob sich die Beziehung zwischen Fluß und Fettsäureextraktion durch die verbesserte Verfügbarkeit von Glukose verändert. Die Ergebnisse zeigen, daß die Beziehung zwischen Fluß und Fettsäure-Nettoextraktion bei gesteigerter Glukoseverfügbarkeit qualitativ nicht verändert ist. Quantitativ ergaben sich Differenzen, die in erster Linie das Ausmaß der Nettoextraktion bei hohen Flußraten betrafen.

### 8.2 Studienprotokoll

Es wurden 18 Herzen untersucht. Die Experimente erfolgten wie in den Abschnitten 6.2 und 7.2 beschrieben. Im Unterschied zur oben aufgeführten Methodik wurden der verwendeten Krebs-Henseleit-Lösung 5 I.E./l Alt-Insulin (Hoechst Marion Rous-

Tabelle 8.1: Anzahl der bei einzelnen Flußraten untersuchten Herzen

Flußalteration	n
5%	1
10–20%	2
20–30%	13
200%	1
400%	1

sel Deutschland GmbH, Frankfurt/Main) zugesetzt. Die Anzahl der bei den einzelnen Flußraten untersuchten Herzen ist in Tab. 8.1 zusammengefaßt. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe wurden mit den Ergebnissen der Voruntersuchungen (Kapitel 7) verglichen. Nach Versuchsende betrug das mittlere Gewicht dieser Herzen  $2,0 \pm 0,04$  g und war geringfügig höher als das Gewicht der ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen ( $p < 0,05$ ).

### 8.3 Ergebnisse

**Referenzphase.** Die Nettoextraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA veränderte sich während der Referenzphase nicht. Im Vergleich zu den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen war die Extraktion bei den ersten beiden Bestimmungen der Referenzphase (von insgesamt drei) nicht signifikant unterschiedlich und betrug  $55,2 \pm 1,6\%$  (1. Bestimmung;  $p = \text{n.s.}$  vs. Herzen ohne Insulinzusatz) und  $55,4 \pm 1,7\%$  (2. Bestimmung,  $p = \text{n.s.}$ ). Bei der 3. Bestimmung war die Nettoextraktion tendenziell etwas höher als in den Experimenten ohne Insulinzusatz ( $55,8 \pm 2,0\%$ ;  $p = 0,052$ ). Zum Zeitpunkt der dritten Referenzmessung ergab sich ein Doppelprodukt von  $13.000 \pm 1.100$  mmHg/min ( $p = \text{n.s.}$ ). Das kapilläre PS-Produkt war mit  $2,9 \pm 0,23$  ml/g·min geringfügig niedriger als bei den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen ( $p < 0,05$ ).

**Interventionsphase.** Das Doppelprodukt nahm während Flußreduktion in gleicher Weise wie bei den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen ab und blieb bei Flußsteigerung konstant. Die Beziehung zwischen Fluß und Doppelprodukt unterschied sich nicht zwischen beiden Perfusat-Typen (Abb. 8.1).

Ebenso wie in den Versuchen ohne Insulinzusatz nahm das kapilläre PS-Produkt mit ansteigendem Fluß zu. Auch wenn in der Referenzphase das kapilläre PS-Produkt bei Insulinzusatz geringfügig niedriger war, ergab der Vergleich der Beziehung zwischen

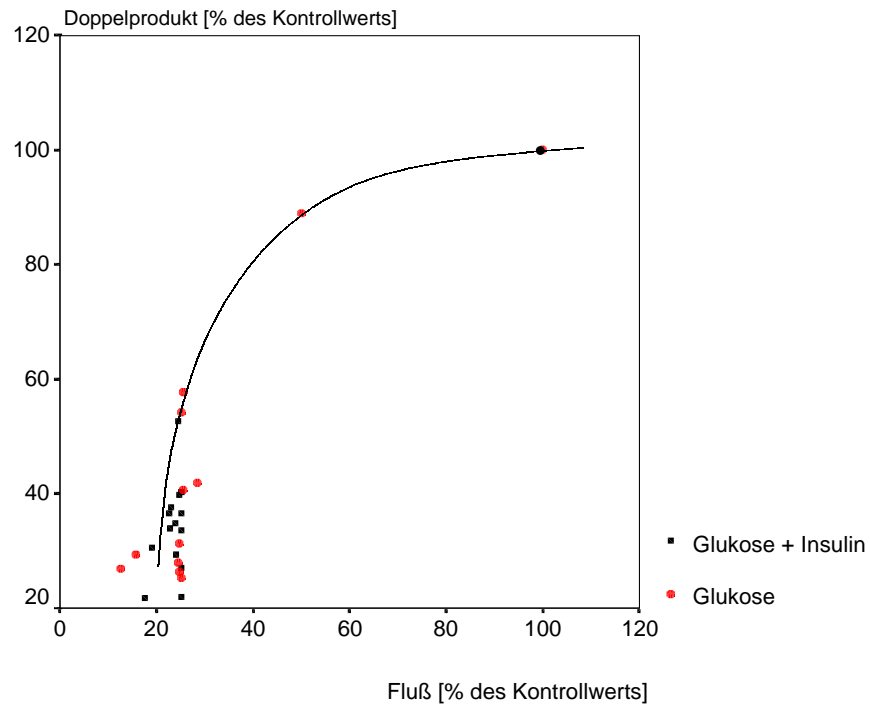


Abbildung 8.1: Doppelprodukt in Abhängigkeit von der Flußrate. Die beiden Perfusattypen unterschieden sich nicht

PS-Produkt und Fluß keine erkennbaren Unterschiede zwischen den beiden Perfusat-Typen (Abb. 8.2).

Unterschiede zwischen beiden Perfusat-Typen betrafen die Nettoextraktion und den Uptake von  $^{123}\text{I}$ -IPPA:

Wie bei den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen nahm die Nettoextraktion bei ansteigender Flußrate ab und stieg mit abnehmender Flußrate an. Es ergab sich für Flußraten zwischen  $\sim 25\%$  und  $400\%$  des Kontrollflusses ein exponentieller Zusammenhang. Allerdings war die flußabhängige Änderung der Nettoextraktion nicht so ausgeprägt wie bei den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen, erkennbar an der geringeren Steigung der Geraden in der semi-logarithmischen Darstellung in Abb. 8.3. Auffällig war insbesondere eine höhere Nettoextraktion bei hohen Flußraten. Unterhalb der Flußrate von  $\sim 25\%$  war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion bei der Mehrzahl der Herzen größer als durch eine exponentielle Abhängigkeit erklärt, bei 2 Herzen niedriger (Abb. 8.3).

Der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake nahm mit zunehmendem Fluß zu (Abb. 8.4). Im Unterschied zu den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen ergab sich eine annähernd lineare Be-

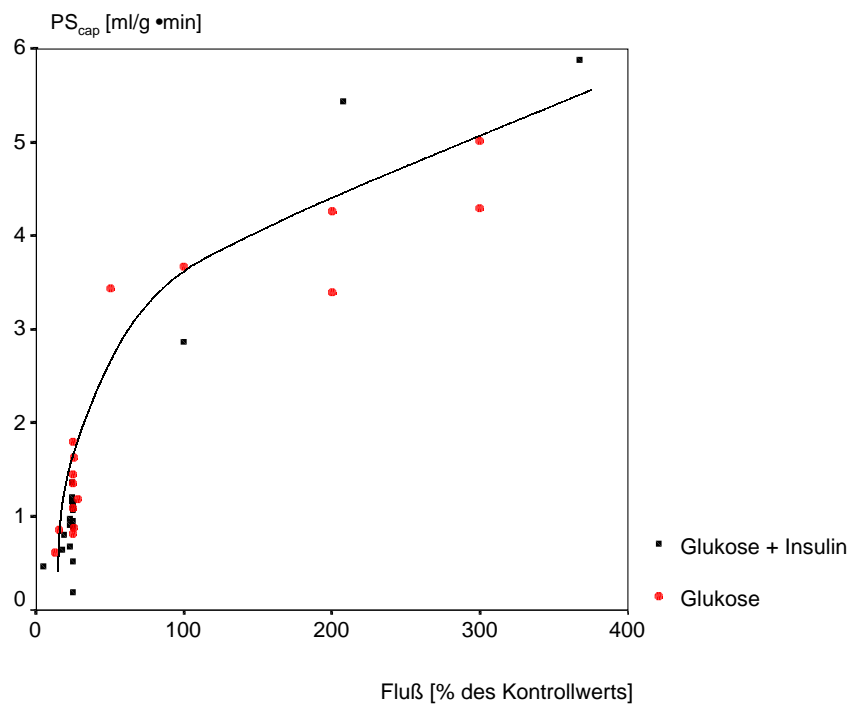


Abbildung 8.2: Kapilläres PS-Produkt für  $^{123}I$ -IPPA. Die beiden Perfusattypen unterscheiden sich nicht

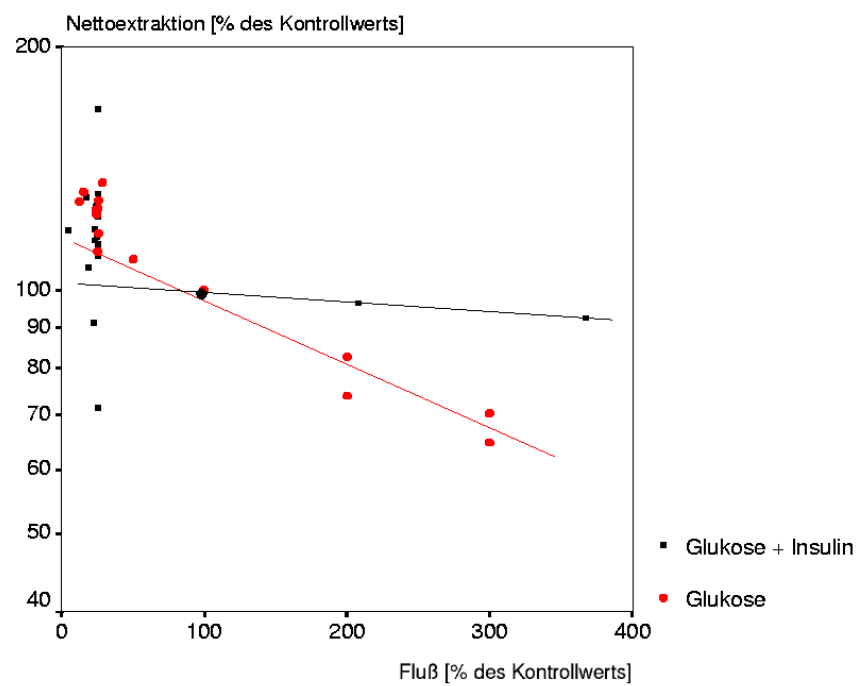


Abbildung 8.3:  $^{123}I$ -IPPA-Nettoextraktion in Abhängigkeit von der Flußrate (semilogarithmische Darstellung) für die beiden Perfusattypen



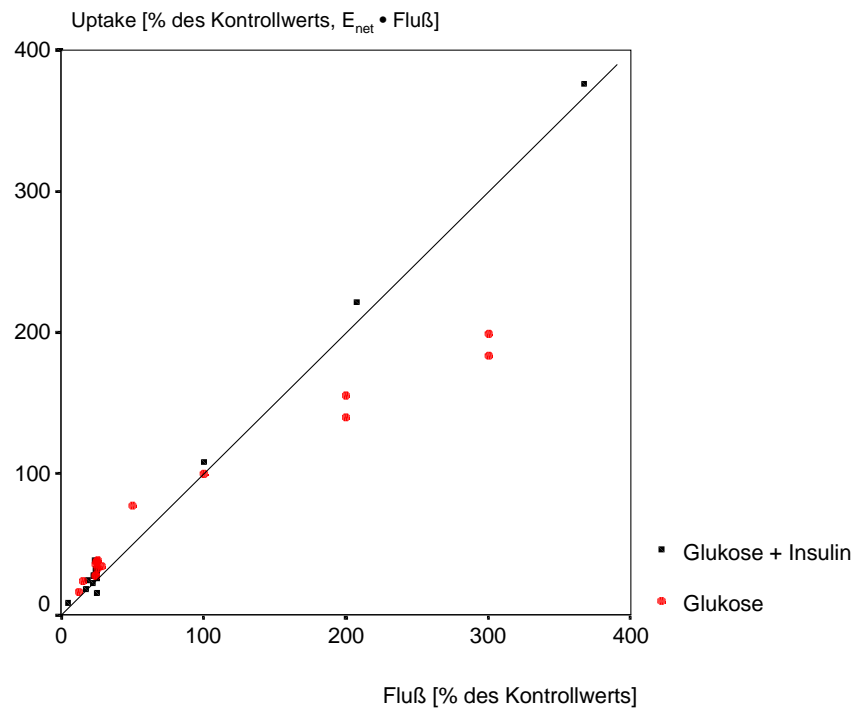


Abbildung 8.4:  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake bei unterschiedlichen Flußraten. Die Gerade zeigt die Beziehung für einen “optimalen Perfusionstracer”

ziehung zwischen Fluß und Uptake auch bei Flußraten über 100%.

## 8.4 Diskussion

Die Regulation der myokardialen Glukose-Verfügbarkeit durch Insulin hat unmittelbare Auswirkungen auf den kardiomyozytären Energiestoffwechsel. Da die Funktion des Organs “Herz” von der Bereitstellung ausreichender Mengen energiereicher Phosphate abhängt, hat Insulin evtl. auch Einfluß auf die kardiale Pumpleistung und weitere hämodynamische Parameter. Dementsprechend wurden in den bisherigen Studien sowohl Insulin-Effekte auf den kardiomyozytären/kardialen Energiestoffwechsel als auch auf die Pumpleistung und andere hämodynamische Parameter untersucht.

### 8.4.1 Bisherige Studien

Im Hundeherz hatte Insulin eine positiv inotrope Wirkung [217] und führte zu einer koronaren Vasodilatation [208]. Beim Menschen steigerte die Infusion einer Glukose–Insulin–Kalium–Lösung den Fluß im Koronarsinus [325] und verbesserte nach Myokardinfarkt die linksventrikuläre Funktion [421].

Untersuchungen zum Einfluß von Insulin auf die Extraktion langkettiger Fettsäuren ergaben kontroverse Resultate. Schelbert et al. [342] konnten in einer PET–Studie mit Hunden während 90minütiger Infusion von 50 g Glukose und 200 I.E. Insulin eine Abnahme der  $^{11}\text{C}$ –Palmitat–Extraktion von  $52\pm 29\%$  auf  $38\pm 20\%$  ( $p<0,05$ ) registrieren. Auch in Experimenten von Elmaleh et al. [80] nahm die Extraktionsfraktion von  $\beta$ –Methyl–Heptadekansäure (BMHA) während 90minütiger Infusion von 50 g Glukose und 200 I.E. Insulin von  $22\pm 11\%$  auf  $10\pm 4,9\%$  und die von “natürlichen” Fettsäuren von  $35\pm 12\%$  auf  $19,3\pm 7,7\%$  ab. Gegensätzliche Ergebnisse registrierten Bianco et al. [20] bei der Analyse der Extraktion von  $^{125}\text{I}$ – und  $^{131}\text{I}$ – markierter 14–Iodophenyl–Betamethyl–Tetradekansäure (BMTDA) bei anästhesierten Hunden mit Hilfe der Indikator–Verdünnungsmethode und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –Albumin als intravaskulärer Referenz. Die myokardiale Extraktion betrug unter Kontrollbedingungen  $38\pm 6\%$  und stieg nach Zufuhr von Glukose und 25 I.E. Insulin auf  $44\pm 6\%$  an ( $p<0,025$ ). Die untersuchten hämodynamischen Parameter änderten sich während des Versuchs nicht. Als Hypothese für die Zunahme der BMTDA–Extraktion vermuteten die Autoren eine Insulin–Abhängigkeit des myokardialen Aufnahmemechanismus.

Nohara et al. [278] untersuchten die myokardiale Extraktion von  $^{123}\text{I}$ –BMIPP während Lipid– und Glukoseinfusion am Hundeherz. Während Lipidinfusion nahm die  $^{123}\text{I}$ –BMIPP–Extraktion ab und die Freisetzung von Metaboliten verringerte sich. Während Glukoseinfusion war die Extraktion unverändert.

Ferrannini et al. [88] untersuchten hämodynamische und metabolische Parameter bei 6 Probanden während eines Insulin–Glukose–Clampings (Insulinzufuhr:  $1\text{ mU/kg}\cdot\text{min}$ ). Während des Clampings nahm die Konzentration an freien Fettsäuren (NEFA) im Plasma von  $1,34\pm 0,28$  auf  $0,42\pm 0,10\text{ mmol/l}$  ab. Gleichzeitig sank die myokardiale Nettoextraktion von NEFA von  $15\pm 1\%$  auf  $3\pm 4\%$  (arithmetisches Mittel  $\pm 1\text{ S.E.}$ ). Die Interpretation der Daten zeigte, daß unter Insulineinfluß die Oxidation von Fettsäuren zwar reduziert, aber nicht vollständig blockiert war. Die untersuchten kardialen und systemischen Parameter der Hämodynamik (u.a. Aortendrucke, Herzfrequenz, Doppelprodukt, koronarer Widerstand) waren während des Clampings unverändert. Anzu-

merken ist allerdings, daß — bedingt durch das experimentelle Vorgehen — zusammen mit der Insulin/Glukose-Zufuhr auch die Plasma-Fettsäurekonzentration abfiel und dadurch eine kausale Zuordnung der beobachteten Effekte zur Insulinzufuhr erschwert wurde. Die beobachtete Abnahme der Fettsäure-Nettoextraktion könnte beispielsweise auch durch den Abfall der Fettsäure-Plasmakonzentration (und nicht durch einen direkten Insulineffekt) verursacht worden sein (insbesondere dann, wenn eine effektive Fettsäure-Extraktion erst oberhalb einer bestimmten Schwellenkonzentration auftreten sollte).

Sidossis et al. [369] bestimmten bei 5 Probanden Fettsäure-Aufnahme und -Oxidation im Gesamtkörper sowie separat in der Beinmuskulatur und im Splanchnikusgebiet. Bei allen Probanden wurde durch Glukose-Clamping eine arterielle Glukosekonzentration von  $8,8 \pm 0,5$  mmol/l eingestellt. Bedingt durch die exogene Glukosezufuhr stieg die Insulinkonzentration auf  $35,8 \pm 11,4$   $\mu$ U/ml. Gleichzeitig wurde die Plasma-Fettsäurekonzentration durch Lipid-Heparin-Infusion konstant gehalten. Die Methodik erlaubte somit die Untersuchung der Interaktionen zwischen Glukose- und Fettsäurestoffwechsel unabhängig von dem üblichen Insulin-assoziierten Abfall der Plasma-Fettsäurekonzentration. Die Ergebnisse zeigten während des Clamping eine Abnahme der Fettsäureoxidation in allen untersuchten Perfusionsgebieten um  $\sim 50\%$ . Fettsäure-Uptake und Fettsäure-Extraktion änderten sich nicht und es bestand keine Korrelation zwischen Fettsäure-Uptake und -Oxidation. Abnehmende Fettsäureoxidation bei gleichbleibendem Uptake bedeutet, daß die aufgenommenen Fettsäuren über einen alternativen Metabolisierungsweg (Triglyceridsynthese) “abfließen” müssen. Das für die Triglyceridsynthese limitierende Glycerol-3-phosphat steht bei gesteigerter Glukoseaufnahme vermehrt zur Verfügung.

#### 8.4.2 Insulineffekte im untersuchten Modell

Die Effekte des Insulinzusatzes zum Perfusat im untersuchten Modell lassen sich in 5 Punkten zusammenfassen und diskutieren:

1. Die Beziehung zwischen Fluß und Nettoextraktion war auch bei Insulinzusatz erhalten und folgte den Prinzipien der Renkin-Crone-Gleichung (zumindest für Flußraten oberhalb  $\sim 25\%$ ). Im Unterschied zu den ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen war die Änderung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion bei unterschiedlichen Flußraten geringer ausgeprägt.

Für die Interpretation dieses Ergebnisses werden die Bereiche hoher und niedriger Flüße getrennt betrachtet. Im Bereich hoher Flußraten war die Nettoextraktion bei Insulinzusatz trotz gleicher Kontaktzeit des  $^{123}\text{I}$ -IPPA mit der Kapillärwand und vergleichbarem kapillärem PS-Produkt größer als ohne Insulinzusatz. Als Erklärung sind zwei Szenarien denkbar: (1) Die größere Nettoextraktion wird durch die Insulin-abhängige Aktivierung eines Fettsäure-Transportmechanismus verursacht. Da das kapilläre PS-Produkt keine erkennbaren Differenzen zwischen beiden Perfusattypen aufwies, muß dieser Transportprozeß an der kardiomyozytären Membran lokalisiert sein. Diese Annahme impliziert, daß das kapilläre PS-Produkt für die Fettsäureextraktion nicht limitierend war, sondern die Zellmembran der Kardiomyozyten die entscheidende Barriere darstellte. Es gibt allerdings Hinweise, daß diese Annahme nicht stimmt und das kapilläre Endothel die größte Barriere für die Extraktion von Fettsäuren darstellt [327]. (2) Die größere Nettoextraktion bei Insulinzusatz wird durch eine verminderte Rückdiffusion nicht-metabolisierten Tracers in das intravasale Volumen verursacht. Diese Erklärungshypothese geht nicht von unterschiedlichen Permeabilitäten der Endothel- oder kardiomyozytären Barriere aus, würde aber eine größere "Fixierung" des aufgenommenen Tracers in den Kardiomyozyten bedeuten. Diese "Fixierung" könnte in einer raschen Aktivierung der freien Fettsäuren mit nachfolgender Einschleusung in den intrazellulären Lipid-Pool (z.B. Triglyceridsynthese) bestehen.

Der flachere Verlauf der Geraden in der semilogarithmischen Darstellung (Abb. 8.3) bedeutet, daß im Bereich niedriger Flußraten die Fettsäure-Nettoextraktion bei Insulinzusatz kleiner war als ohne. Allerdings stehen für diese Aussage verhältnismäßig wenige Datenpunkte zur Verfügung. Eine niedrigere Fettsäure-Extraktion bei Insulinzusatz könnte Ausdruck eines gesteigerten Glukoseabbaus bei Ischämie mit gleichzeitiger Hemmung der  $\beta$ -Oxidation sein. Die Hemmung der  $\beta$ -Oxidation müßte dann zu einer Minderung der kardiomyozytären Fettsäureextraktion führen. Es gibt Anhalt, daß eine solche Anpassung der kardialen Fettsäureaufnahme an den Bedarf besteht [340] [383]. Eine Voraussetzung dieser Hypothese ist, daß mit Insulinzugabe eine effektivere Hemmung der  $\beta$ -Oxidation erfolgt (evtl. durch die bessere Glukoseverfügbarkeit) als ohne.

2. Die Mehrzahl der Herzen zeigte bei Flußraten unterhalb von  $\sim 25\%$  eine überproportional gesteigerte Fettsäureextraktion. Erkennbare Unterschiede zwischen den Perfusattypen fanden sich nicht. Gründe für diese überproportionale Steigerung der Extraktion sind oben genannt (S. 73). Die vergleichsweise niedrige

$^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion von 2 Herzen bei Flußraten unter 25% könnte Ausdruck einer individuell gesteigerten Insulinsensitivität sein.

3. Während der Referenzphase war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion unabhängig vom Insulinzusatz zum Perfusat nicht unterschiedlich (vergleichbar mit den Ergebnissen von Sidossis et al. [369]). In Diskrepanz zu den Ergebnissen von Bianco et al. [20] konnte in dieser Versuchsserie eine deutliche Steigerung der Fettsäureextraktion bei Insulinzufuhr nicht belegt werden. Allenfalls in der dritten Messung der Referenzphase war die Extraktion bei Insulinzusatz tendenziell geringfügig höher. Unterschiede zu den Ergebnissen von Bianco et al. können durch eine unterschiedliche Insulinkonzentration und ein unterschiedliches Verhalten der verwendeten Tracer bedingt sein.

4. Während der dritten Bestimmung in der Referenzphase war das kapilläre PS-Produkt bei Insulinzusatz niedriger als ohne. Bei den übrigen Flußraten konnte ein eindeutiger Unterschied des PS-Produkts in Abhängigkeit von der Insulinzugabe nicht erkannt werden. Allerdings standen für das PS-Produkt bei Kontrollbedingungen verhältnismäßig viele Einzelwerte zur Verfügung, während es bei höheren und niedrigeren Flußraten deutlich weniger Datenpunkte gab. Denkbar ist, daß kleinere Unterschiede im PS-Produkt während der Interventionsphase verborgen geblieben sind.

Das niedrigere PS-Produkt bei Kontrollbedingungen bedeutet eine erschwerte Passage über das Endothel. Diese Passage wird von Fettsäure-bindenden Proteinen vermittelt [118]. Die Ergebnisse dieses Versuchsteils sind mit einem Einfluß von Insulin auf diese Transportproteine vereinbar. Experimentelle Daten zu einer Insulinwirkung auf Fettsäure-Transporter in der Kapillarwand fehlen.

Trotz des niedrigeren PS-Produkts in der Referenzphase (3. Bestimmung) war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion bei Insulinzusatz nicht erniedrigt, sondern tendenziell sogar geringfügig erhöht. Da die Nettoextraktion die gleichzeitig ablaufenden Vorgänge von Extraktion und Rückdiffusion zusammenfaßt, kann dieses Verhalten durch eine Abnahme der Rückdiffusion nicht-metabolisierten Tracers erklärt werden.

5. Das Doppelprodukt der isolierten Herzen unterschied sich nicht in Abhängigkeit vom Insulinzusatz. Kontroverse Ergebnisse zum Effekt von Insulin auf hämodynamische Daten sind vielleicht auch Ausdruck unterschiedlicher tierexperimenteller Modelle und unterschiedlicher Mengen zugeführten Insulins.

### **8.4.3 Limitationen**

Zusätzlich zu den oben (Kapitel 7.4.3) genannten Limitationen ist einschränkend zu berücksichtigen, daß in dieser Versuchsserie die Insulinkonzentration 5 I.E. Insulin je Liter Perfusat (entsprechend 5 mU/ml) betragen hat. Diese Konzentration ist etwa 100mal höher als die in der Studie von Sidossis et al. [369] bestimmten Werte und liegt deutlich oberhalb des physiologischerweise bei Hyperglykämie erreichten Bereichs. Der Einfluß weiterer konkurrierender Energiesubstrate oder unterschiedlicher Hormone wurde nicht untersucht.

# 9

## Reperfusion

### 9.1 Einleitung

Ziel dieser Versuchsserie war die Bestimmung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion während Reperfusion nach Ischämie (myokardiales “stunning”). Um den Einfluß einer verbesserten Glukoseverfügbarkeit in der Reperusionsphase abzuschätzen, erfolgten Experimente mit und ohne Insulinzusatz zum Perfusat. Besonderes Interesse galt dem zeitlichen Verlauf von Änderungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion und Wandbewegung. Um eine hohe zeitliche Auflösung der Meßwerte zu gewährleisten, erfolgten insgesamt 7 Messungen während der 90minütigen Reperusionsphase.

Die Ergebnisse zeigen charakteristische Alterationen von Doppelprodukt und  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion. Bei Insulinzusatz zum Perfusat ging die Wandbewegungserholung der Normalisierung der Fettsäureextraktion zeitlich voraus.

### 9.2 Studienprotokoll

Insgesamt wurden 26 Herzen untersucht. Die Präparation erfolgte wie oben beschrieben (Kapitel 6.2). Als Perfusat diente für 10 Herzen die Krebs-Henseleit-Lösung ohne Insulinzusatz, bei 16 Herzen wurden 5 I.E. Insulin je Liter Perfusat zugefügt. Das experimentelle Vorgehen war für beide Perfusatgruppen identisch.

Die Herzen wurden entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zuge-

ordnet. In beiden Gruppen wurde im Anschluß an die Stabilisierungsphase die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion 3mal in 15minütigen Intervallen (Referenzphase) bestimmt, die Ergebnisse der dritten Messung dienten als Referenz für die Analyse nachfolgender Änderungen. Fünfzehn Minuten nach der 3. Referenzmessung wurde in der Interventionsgruppe der myokardiale Blutfluß für 20 min auf 25% des Kontrollflusses (2 ml/min) reduziert (Ischämie). Nach 20minütiger Flußreduktion wurde die Perfusion wieder auf 100% (8 ml/min) angehoben (Reperfusion). Bestimmungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion erfolgten 5, 15, 30, 45, 60, 75 und 90 min nach Beginn der Reperfusion. Die linksventrikulären Parameter (Hf, LVDP) wurden unmittelbar vor Applikation jedes Tracerbolus sowie über mehrere Minuten vor und nach Flußänderungen erhoben.

In der Kontrollgruppe wurde der Fluß im Anschluß an die Referenzphase nicht abgesenkt, sondern blieb während des gesamten Versuchs konstant bei 8 ml/min. Die Bestimmung von  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion und linksventrikulären Kontraktilitätsparametern erfolgte in der Kontrollgruppe zu denselben Zeitpunkten wie in der Interventionsgruppe. Von den 10 ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen gehörten 6 zur Interventionsgruppe, von den 16 mit Insulinzusatz perfundierten 10. Das mittlere Herzgewicht nach Versuchsende betrug  $1,84 \pm 0,10$  g in der Gruppe ohne und  $2,1 \pm 0,11$  g in der Gruppe mit Insulinzusatz ( $p=\text{n.s.}$ ).

Auf eine Berechnung des myokardialen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake wurde verzichtet, da diese Größe bei den gewählten Versuchsbedingungen keine Zusatzinformation enthielt (Uptake = Nettoextraktion  $\times$  Fluß; bei konstantem Fluß sind Uptake und Nettoextraktion zueinander unmittelbar proportional).

## 9.3 Ergebnisse

### 9.3.1 Referenzphase

Die Nettoextraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA veränderte sich während der Referenzphase in beiden Perfusatgruppen nicht. Wie auch in den Versuchen zum Insulineffekt während Flußreduktion (Kapitel 8) war die Nettoextraktion bei Insulinzusatz geringfügig höher als ohne, der Unterschied erreichte jedoch nur für die 3. Referenzmessung statistische Signifikanz. Das Doppelprodukt und das PS-Produkt zum Zeitpunkt der 3. Referenzmessung unterschieden sich nicht (Tab. 9.1).



Tabelle 9.1: Ergebnisse der Referenzphase.  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion (3 Messungen in 15minütigem Abstand), Doppelprodukt und kapilläres PS-Produkt (zum Zeitpunkt der 3. Extraktionsbestimmung) in Abhängigkeit vom Insulinzusatz

	ohne Insulinzusatz	mit Insulinzusatz	p
1. Messung	49,1±1,8	52,9±1,1	n.s.
2. Messung	49,9±1,7	53,1±1,1	n.s.
3. Messung	49,2±1,5	53,5±1,2	0,036
Doppelprodukt	15.100±1.000	15.300±1.600	n.s.
PS-Produkt	5,55±0,87	6,01±1,05	n.s.
Extraktion in %, Doppelprodukt in mmHg/min, PS-Produkt in ml/g·min			

Tabelle 9.2:  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion in der Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Insulinzusatz zum Perfusat. Die Angaben erfolgen in Prozent des präischämischen Referenzwertes. p kennzeichnet das statistische Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für die jeweilige Perfusatzusammensetzung. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen beiden Perfusatgruppen sind durch (\*) gekennzeichnet

Zeit	ohne Insulinzusatz		p	mit Insulinzusatz		p
	Intervention	Kontrolle		Intervention	Kontrolle	
5 min	94,5±2,3	91,3±1,8	n.s.	94,9±1,6	103,7±2,5	0,007
15 min	96,6±1,6	95,5±2,7	n.s.	97,3±1,8	104,3±2,5	0,042
30 min	97,9±2,5	91,0±1,7	0,032	98,8±1,6	106,2±3,8*	0,056
45 min	94,4±1,8	91,3±2,7	n.s.	97,0±1,6	102,8±3,8	n.s.
60 min	94,6±1,6	88,6±2,3	n.s.	96,5±3,4	104,4±3,3	n.s.
75 min	90,5±1,5	86,8±4,5	n.s.	95,8±3,6	102,3±3,3	n.s.
90 min	92,3±1,2	87,8±3,1	n.s.	99,8±5,1	103,9±2,4	n.s.
Zeit - Minuten nach Reperfusionsebeginn						

### 9.3.2 Reperfusionsphase

**Nettoextraktion.** Die Mittelwerte der Nettoextraktion in der Interventions- und Kontrollgruppe sind für beide Perfusatgruppen in Prozent (bezogen auf die 3. präischämische Bestimmung) in Tab. 9.2 und Abb. 9.1 zusammengefaßt. Durch die Normierung auf die 3. präischämische Messung wurden die unterschiedlichen Nettoextraktionen der untersuchten Herzen während der Referenzphase auf ein einheitliches Niveau gebracht und damit die Änderungen während der Reperfusionsphase verdeutlicht.

Bei Perfusion ohne Insulinzusatz war die derart normierte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion in der Interventionsgruppe zu allen untersuchten Zeitpunkten der Reperfusionsphase größer als in der Kontrollgruppe, für den Zeitpunkt 30 min nach Reperfusionsebeginn erreichte dieser Unterschied statistische Signifikanz. Im Gegensatz dazu war bei In-

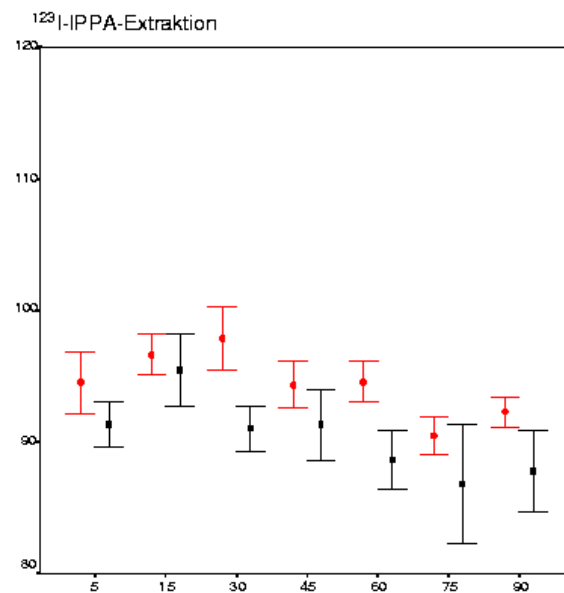
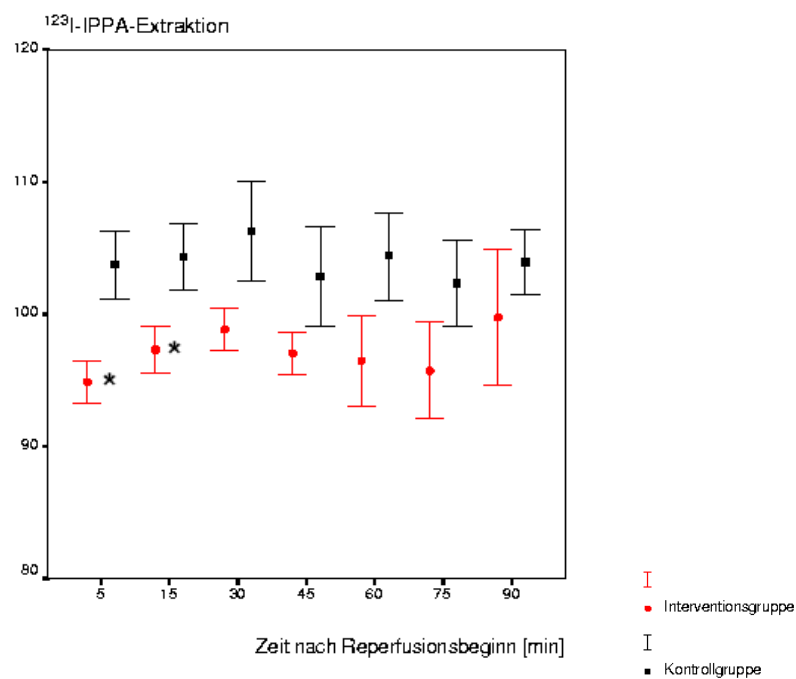
**A: ohne Insulinzusatz****B: mit Insulinzusatz**

Abbildung 9.1: <sup>123</sup>I-IPPA-Extraktion (arithmetisches Mittel  $\pm$  1 SEM) während Reperfusion (in Prozent des präischämischen Referenzwerts) in Interventions- und Kontrollgruppe. A: Perfusat ohne Insulinzusatz, B: Perfusat mit Insulinzusatz. \* —  $p < 0,05$  zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

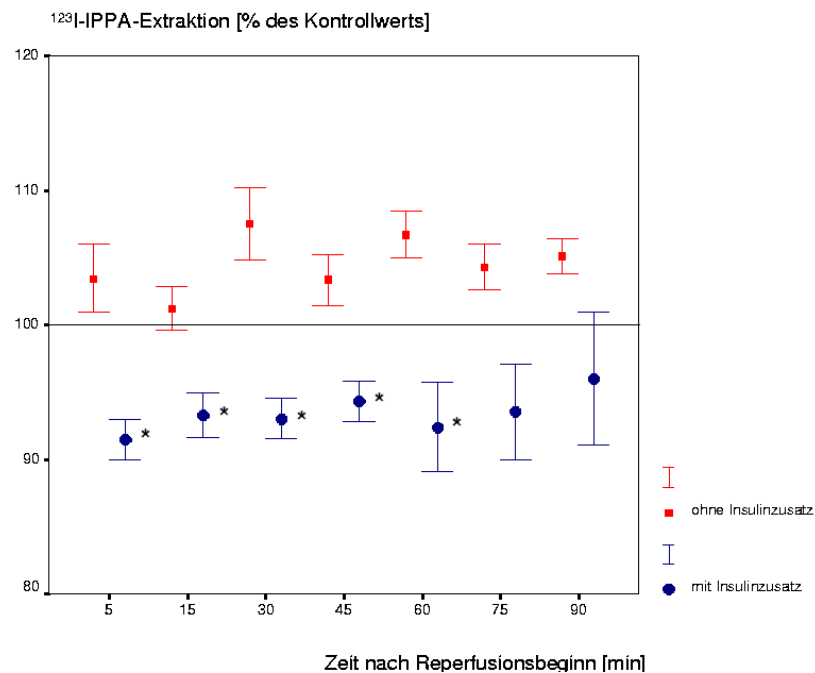


Abbildung 9.2:  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion (Mittel  $\pm$  1 SEM) während Reperfusion für mit und ohne Insulinzusatz perfundierte Herzen. Dargestellt sind die Werte der Interventionsgruppe, die für jeden Zeitpunkt auf den jeweiligen Mittelwert der Kontrollgruppe normiert wurden (100% entspricht der mittleren Extraktion in der Kontrollgruppe). Bei Insulinzusatz zum Perfusat war die mittlere  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion in der Reperusionsphase zu allen Zeitpunkten niedriger als in der Kontrollgruppe (umgekehrt bei ohne Insulinzusatz perfundierten Herzen). \* —  $p < 0,05$  für Unterschiede zwischen den Perfusattypen

sulinzusatz zum Perfusat die Nettoextraktion in der Interventionsgruppe zu allen Zeitpunkten niedriger als in der Kontrollgruppe (statistisch signifikant 5 und 15 min, grenzwertig signifikant 30 min nach Reperusionsbeginn).

Abb. 9.2 zeigt die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion für beide Perfusatgruppen, wobei die Einzelwerte der Interventionsgruppe für jeden Bestimmungszeitpunkt auf den jeweiligen Mittelwert der Kontrollgruppe normiert wurden. Aus dieser Darstellung ist die Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe direkt abzulesen. Der Unterschied zwischen beiden Perfusatgruppen war für alle Zeitpunkte bis 60 min nach Reperusionsbeginn signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Doppelprodukt.** Das Doppelprodukt während Flußreduktion und Reperfusion ist für beide Perfusatgruppen in Tab. 9.3 sowie den Abb. 9.3 und 9.4 zusammengefaßt (analog zur Darstellung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion). In beiden Perfusatgruppen stieg das Dop-

Tabelle 9.3: Doppelprodukt in der Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Insulinzusatz zum Perfusat. Die Angaben erfolgen in Prozent des präischämischen Referenzwertes. p kennzeichnet das statistische Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für die jeweilige Perfusatzusammensetzung. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen beiden Perfusatgruppen bestanden nicht

Zeit	ohne Insulinzusatz		p	mit Insulinzusatz		p
	Intervention	Kontrolle		Intervention	Kontrolle	
red. Fluß	36,8±4,7			33,6±2,6		
2 min	97,2±4,9			96,7±6,1		
5 min	84,0±7,4	92,9±1,4	n.s.	77,2±4,6	104,6±9,6	0,013
15 min	92,8±2,7	99,8±3,6	n.s.	87,9±4,5	106,7±9,2	n.s.
30 min	98,9±3,5	91,7±4,2	n.s.	91,5±2,4	101,9±8,8	n.s.
45 min	97,2±3,1	91,2±3,4	n.s.	94,3±3,0	95,5±5,8	n.s.
60 min	99,6±2,5	94,2±4,8	n.s.	99,9±6,1	97,2±8,5	n.s.
75 min	94,4±3,7	88,4±3,1	n.s.	89,8±5,1	94,3±8,9	n.s.
90 min	95,9±5,2	90,6±6,0	n.s.	93,6±5,9	99,6±13,6	n.s.

Zeit - Minuten nach Reperfusionbeginn

pelprodukt unmittelbar nach Reperfusionbeginn zunächst auf annähernd präischämische Werte an und fiel dann wieder ab. Die nachfolgende Erholung der Wandbewegung erfolgte tendenziell etwas schneller in der Gruppe ohne Insulinzusatz, ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Perfusatgruppen ergab sich für den Zeitpunkt 30 min nach Reperfusionbeginn (Abb. 9.4).

**PS-Produkt.** Das kapilläre PS-Produkt fiel nach Flußreduktion deutlich ab und blieb bis Untersuchungsende auf dem niedrigen Niveau (Tab. 9.4 und Abb. 9.5). Bezogen auf den jeweiligen Mittelwert der Kontrollgruppe war das PS-Produkt bei Insulinzusatz zum Perfusat niedriger als ohne Insulinzusatz (Abb. 9.6).

## 9.4 Diskussion

In dieser Studie wurde die Fettsäureextraktion während Reperfusion nach einem Ischämieereiz untersucht. Der Ischämieereiz wurde so gewählt, daß irreversible Zellschäden nicht zu befürchten waren [228]. Entsprechend zeigte auch die Färbung mit Tetrazoliumrot nach Versuchsende keine makroskopisch erkennbaren Schädigungen. Der Restfluß von 25% des Kontrollflusses während Ischämie entsprach Werten, wie sie auch bei Patienten nach Koronarverschluß aufgrund von Kollateralversorgung beobachtet

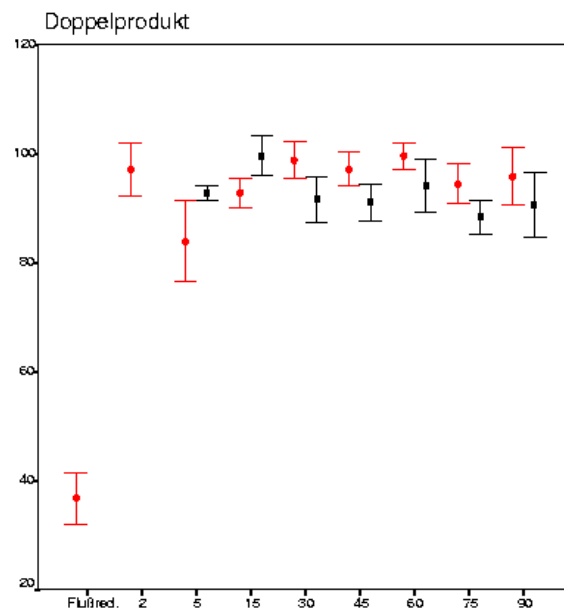
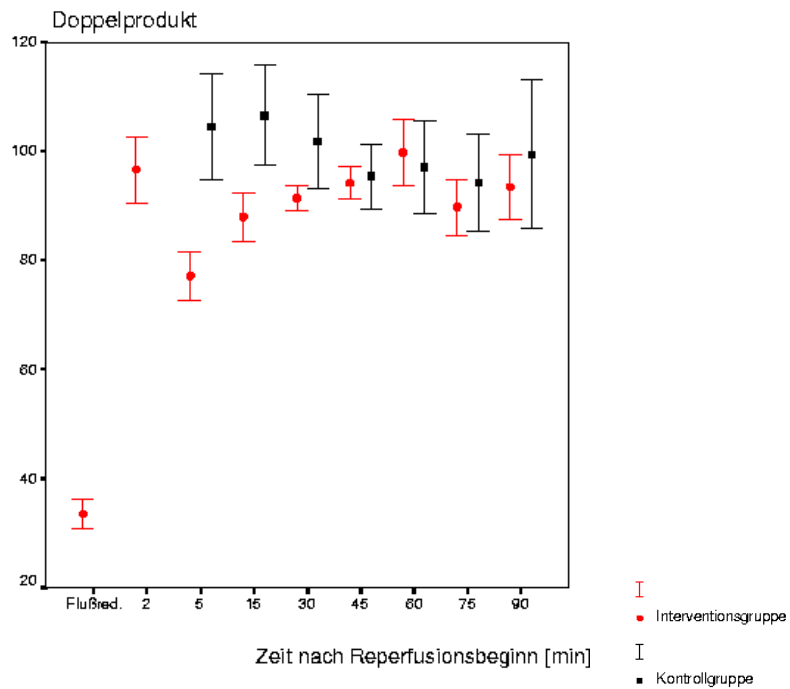
**A: ohne Insulinzusatz****B: mit Insulinzusatz**

Abbildung 9.3: Doppelprodukt (arithmetisches Mittel und Standardfehler des Mittelwerts) während Reperfusion (in Prozent des präischämischen Referenzwerts) in Interventions- und Kontrollgruppe. A: Perfusat ohne Insulinzusatz, B: Perfusat mit Insulinzusatz

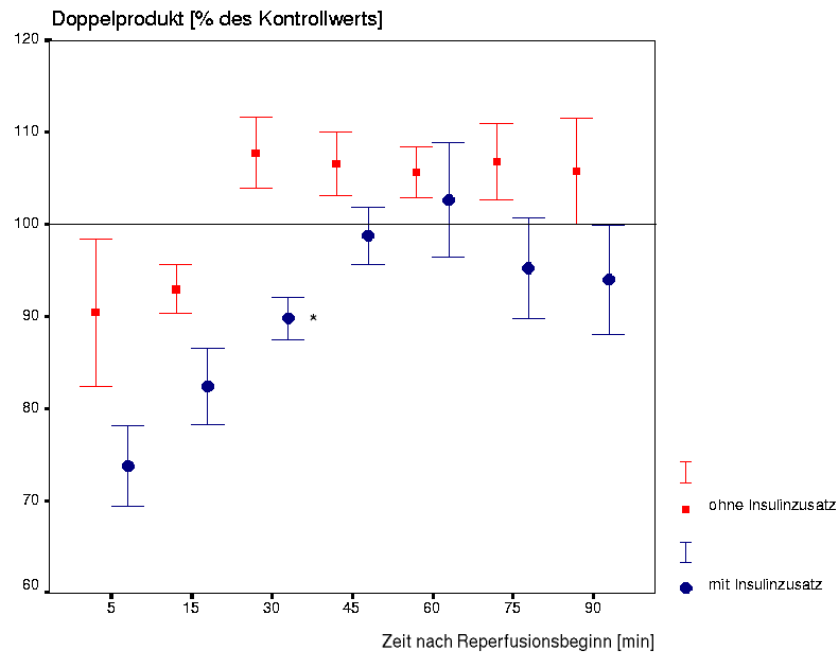


Abbildung 9.4: Doppelprodukt (arithmetisches Mittel  $\pm 1$  SEM) während Reperfusion für mit und ohne Insulinzusatz perfundierte Herzen. Dargestellt sind die Werte der Interventionsgruppe, die für jeden Zeitpunkt auf den jeweiligen Mittelwert der Kontrollgruppe normiert wurden (100% entspricht der mittleren Extraktion in der Kontrollgruppe). Bei Insulinzusatz zum Perfusat erfolgte die Erholung der Kontraktilität etwas langsamer

Tabelle 9.4: Kapilläres PS-Produkt in der Interventions- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Insulinzusatz zum Perfusat. Die Angaben erfolgen in Prozent des präischämischen Referenzwertes. p kennzeichnet das statistische Signifikanzniveau für Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe für die jeweilige Perfusatzusammensetzung. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen beiden Perfusatgruppen sind mit (\*) gekennzeichnet

Zeit	ohne Insulinzusatz			mit Insulinzusatz		
	Intervention	Kontrolle	p	Intervention	Kontrolle	p
5 min	23,7 $\pm$ 1,0	89,0 $\pm$ 2,6	<0,02	20,0 $\pm$ 0,7*	101,7 $\pm$ 2,7*	<0,001
15 min	24,0 $\pm$ 0,8	90,7 $\pm$ 5,1	<0,02	20,6 $\pm$ 0,9*	97,5 $\pm$ 2,9	<0,001
30 min	24,6 $\pm$ 1,3	87,4 $\pm$ 3,7	<0,02	20,6 $\pm$ 1,0*	97,8 $\pm$ 2,8	<0,001
45 min	23,4 $\pm$ 1,1	83,9 $\pm$ 2,3	<0,02	19,1 $\pm$ 1,0*	89,5 $\pm$ 4,4	<0,001
60 min	23,3 $\pm$ 1,3	80,9 $\pm$ 2,3	<0,02	19,0 $\pm$ 1,8	87,8 $\pm$ 3,2	<0,001
75 min	21,7 $\pm$ 1,2	77,4 $\pm$ 4,6	<0,02	17,9 $\pm$ 1,8	82,3 $\pm$ 5,2	<0,001
90 min	21,7 $\pm$ 1,0	79,9 $\pm$ 6,6	<0,02	20,1 $\pm$ 1,3	84,6 $\pm$ 5,0	<0,001

Zeit - Minuten nach Reperfusionbeginn

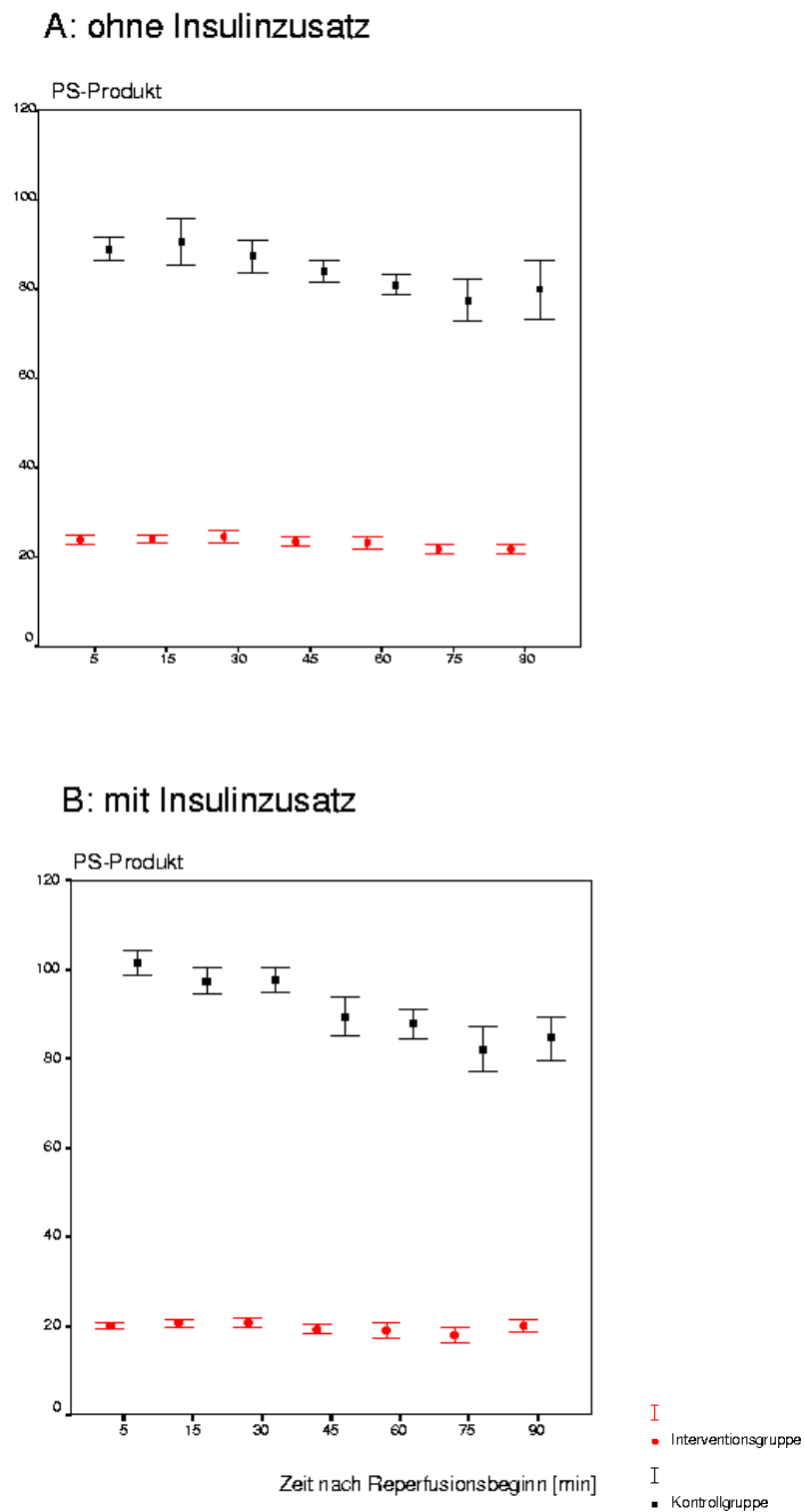


Abbildung 9.5: Kapilläres PS-Produkt (arithmetisches Mittel und Standardfehler des Mittelwerts) während Reperfusion (in Prozent des präischämischen Referenzwerts) in Interventions- und Kontrollgruppe. A: Perfusat ohne Insulinzusatz, B: Perfusat mit Insulinzusatz. Die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe waren für alle Zeitpunkte signifikant

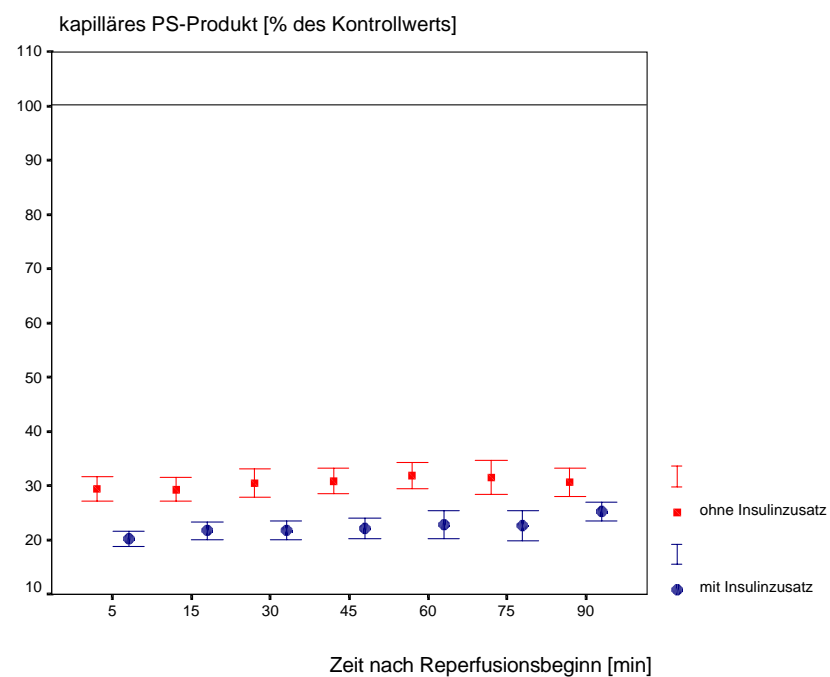


Abbildung 9.6: Kapilläres PS-Produkt (arithmetisches Mittel  $\pm$  1 SEM) während Reperfusion für mit und ohne Insulinzusatz perfundierte Herzen. Dargestellt sind die Werte der Interventionsgruppe, die für jeden Zeitpunkt auf den jeweiligen Mittelwert der Kontrollgruppe normiert wurden (100% entspricht der mittleren Extraktion in der Kontrollgruppe). Bei Insulinzusatz zum Perfusat war das PS-Produkt während Reperfusion zu allen Zeitpunkten kleiner ( $p < 0,05$ )



wurden.

In den Experimenten wurde eine (dem myokardialen “stunning” entsprechende) Reduktion des Doppelprodukts in der Reperfusionsphase beobachtet. Diese Kontraktionsminderung war — entsprechend dem relativ milden Ischämieereiz — verhältnismäßig schnell reversibel. Zusätzlich konnten temporäre Veränderungen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion und lang anhaltende Minderungen des kapillären PS-Produkts nachgewiesen werden. Die Fettsäureaufnahme zeigte eine relevante Abhängigkeit vom Angebot an energiereichen Substraten.

### 9.4.1 Extraktion

Bereits in früheren Studien wurden Uptake und Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{123}\text{I}$ -IPPA während Reperfusion im Tiermodell untersucht. Rellas et al. [311] beschrieben im akut infarzierten, reperfundierten Hundemyokard einen verminderten  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake und eine verlangsamte Clearance. Auch in Untersuchungen von Nohara et al. [279] an 16 Hunden zeigten 87,5% aller Gewebeproben nach 30minütigem Koronarverschluß mit anschließender 2stündiger Reperfusion einen im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  niedrigeren  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake. Im Unterschied dazu fanden Miller et al. [247] während der 3stündigen Reperfusion nach 15 bzw. 60minütigem RIVA-Verschluß in den reversibel geschädigten Segmenten einen im Vergleich zur Perfusion gesteigerten  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake. Auch Nishimura et al. [277] beschrieben in reperfundiertem, reversibel geschädigtem Hundemyokard eine im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  gesteigerte  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Aufnahme, evtl. als Zeichen des vergrößerten intrazellulären Fettsäure-Pools. Gleichzeitig war die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Eliminationshalbwertszeit von 96 min in normalem Myokard auf 274 min in reperfundiertem Myokard deutlich verlängert. In Untersuchungen von Hosokawa et al. [148] wiederum unterschieden sich Extraktion und Retention von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP nach 10 und 30minütiger Koronarokklusion nicht von Kontrolltieren, lediglich die  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Rückdiffusion war nach schwerer Ischämie gesteigert.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien sind bezüglich Fettsäure-Extraktion und – Uptake nicht einheitlich. Die divergierenden Ergebnisse sind teilweise wahrscheinlich auf unterschiedliche Ischämieereize und unterschiedliche Meßzeitpunkte zurückzuführen (s. Kapitel 3). Als zusätzlicher Parameter mit Einfluß in der Reperfusionsphase konnte in den hier durchgeführten Experimenten eine Abhängigkeit der Fettsäureextraktion vom Substratangebot identifiziert werden. Bei “schlechter” intrazellulärer

Glukoseverfügbarkeit (Perfusat ohne Insulinzusatz) war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion gegenüber Kontrolltieren gesteigert, bei besserer Glukoseverfügbarkeit (Perfusat mit Insulinzusatz) vermindert.

Vergleichbar mit den hier durchgeführten Experimenten haben Gorge et al. [123] die Extraktion von  $^{14}\text{C}$ -Palmitat während Reperfusion am isolierten Rattenherz untersucht. Dem Perfusat waren 11 mmol/l Glukose und 0,07 U/l Insulin zugefügt. Im Unterschied zu den Ergebnissen dieser Studie unterschied sich die  $^{14}\text{C}$ -Palmitat-Extraktion nach 60minütiger Reduktion des Flusses auf 5% nicht von Kontrollbedingungen. Die differierenden Ergebnisse von Gorge et al. und den hier durchgeführten Experimenten sind durch die unterschiedliche Menge zugesetzten Insulins (0,07 U/l vs. 5 U/l) erklärbar.

In der Gruppe der mit Insulinzusatz perfundierten Herzen dieser Studie war die Verminderung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion im Vergleich zu Kontrollherzen bis 15 min nach Reperfusionsbeginn statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) und nach 30 min grenzwertig signifikant. Bei den gleichen Herzen war das Doppelprodukt lediglich 5 min nach Reperfusionsbeginn signifikant erniedrigt. Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels und Erholung der kontraktile Funktion liefen somit zeitlich nicht parallel, statt dessen bestand eine Abnahme der Fettsäureextraktion auch noch nach Wandbewegungserholung. Eine vergleichbare, länger anhaltende Störung des Fettsäurestoffwechsels wurde auch nach kurzdauernden Ischämieereizen (Belastungsischämie) beobachtet und als "Memory-Effekt" bezeichnet. Die pathophysiologische Basis für den Memory-Effekt ist ungeklärt.

In der Gruppe ohne Insulinzusatz war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion im Vergleich zu Kontrollherzen gesteigert. Die Steigerung der Fettsäureextraktion bei schlechter Glukose-Verfügbarkeit ist eventuell Ausdruck eines erhöhten Energiebedarfs in der Reperfusionsphase, der aber — da in der Gruppe mit Insulinzusatz nicht nachweisbar — bevorzugt über andere Energiesubstrate als Fettsäuren gedeckt wird. Da Fettsäuren für die Bildung dergleichen ATP-Menge mehr Sauerstoff verbrauchen als Glukose oder Laktat [128] [152], wäre die bevorzugte Nutzung anderer Energiesubstrate während Reperfusion mit einem Sauerstoff-sparenden Effekt verbunden.

#### 9.4.2 Kontraktion

Das Doppelprodukt stieg unmittelbar nach Reperfusion zunächst auf nahezu präischämische Werte an, fiel dann aber wiederum ab und zeigte anschließend eine konti-

nuierliche Erholung. Die Änderungen des Doppelprodukts im zeitlichen Verlauf während Reperfusion verliefen analog zu Ergebnissen anderer Studien [138] [228] und unterschieden sich nicht prinzipiell zwischen beiden Perfusatgruppen. Es ist bereits spekuliert worden, daß der sekundäre Abfall der Kontraktilitätsparameter nach initialer Erholung (“stunning”) durch schädigende Mechanismen verursacht wird, die nicht während Ischämie, sondern erst nach Einsetzen der Reperfusion wirksam werden [138].

Die Erholung der Kontraktilität war bei Insulinzusatz zum Perfusat tendenziell langsamer als in der Gruppe ohne Insulinzusatz, 30 min nach Reperfusionsbeginn war der Unterschied zwischen beiden Perfusatgruppen signifikant. In Anbetracht der Streuung der Einzelwerte und der begrenzten Zahl untersuchter Herzen bleibt allerdings fraglich, ob die Erholung bei Insulinzusatz tatsächlich relevant langsamer abläuft. Bisherige Studien legen nahe, daß der Zusatz von Glukose, Insulin und Kalium während Reperfusion die Erholung der Kontraktilität beschleunigt [121] [203] [389].

### 9.4.3 Kapilläres PS-Produkt

In diesen Experimenten war das kapilläre PS-Produkt während der gesamten Reperfusionsphase deutlich reduziert und zeigte keine Tendenz zur Erholung. Der Abfall des PS-Produkts entspricht einer Endothelschädigung mit Abnahme der Permeabilität für  $^{123}\text{I}$ -IPPA. Trotz des deutlichen Abfalls des PS-Produkts war die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion vergleichsweise wenig beeinträchtigt. Daraus folgt, daß  $^{123}\text{I}$ -IPPA nach der (erschweren) Passage über das Endothel avid von den Kardiomyozyten aufgenommen wurde und eine relevante Beeinträchtigung der kardiomyozytären Extraktion nicht vorgelegen hat. Die in der Gruppe mit Insulinzusatz geringfügig ausgeprägtere Reduktion des PS-Produkts bleibt unerklärt.

### 9.4.4 Limitationen

Die wichtigste Limitation dieser Studie bestand in der Zusammensetzung der beiden Perfusattypen. Das Vorhandensein von Glukose ohne gleichzeitige Verfügbarkeit von Insulin stellte ebenso eine unphysiologische Situation dar wie das Fehlen weiterer Energiesubstrate. Ein direkter Transfer auf die klinische Situation bei Patienten mit KHK und komplexer Zusammensetzung der vom Herz für die Energiegewinnung nutzbaren Energiesubstrate ist nicht möglich, auch wenn die Ergebnisse der Studie Einblick

in den Fettsäurestoffwechsel während Reperfusion geben.

Weitere Limitationen des Modells sind in Kapitel 7.4.3 und 8.4.3 bereits beschrieben worden.

### 9.4.5 Folgerungen

Die Aufnahme von Fettsäuren in die Kardiomyozyten wird durch zwei wesentliche Barrieren behindert: das kapilläre Endothel und die kardiomyozytäre Zellmembran. Nach Untersuchungen von Goresky et al. [118] stellt das Endothel die entscheidende Barriere dar. Unterschiedliche Fettsäure-Nettoextraktionen bei vergleichbarem Koronarfluß und Fettsäureangebot können dementsprechend durch unterschiedliche Permeabilitäten an einer der beiden Barrieren erklärt werden. In diesen Experimenten kann das niedrigere kapilläre PS-Produkt in der Gruppe mit Insulinzusatz als Erklärung für die niedrigere  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Nettoextraktion während Reperfusion dienen. Andererseits gibt es in unterschiedlichen Studien auch Anhaltspunkte dafür, daß Kardiomyozyten die Extraktion von Fettsäuren dem Substratangebot anpassen [340] [383]. Die bessere intrazelluläre Glukoseverfügbarkeit in der Gruppe mit Insulinzusatz könnte somit ebenfalls eine Abnahme der Fettsäureextraktion (diesmal an der kardiomyozytären Membran) bewirkt haben. Wahrscheinlich bestimmt das Zusammenwirken der Permeabilitäten beider Barrieren in komplexer Weise die resultierende myokardiale Fettsäureextraktion.

Die Ergebnisse dieser Experimente sind mit der These vereinbar, daß Kardiomyozyten in der Reperfusionsphase bevorzugt andere Energiesubstrate als Fettsäuren aufnehmen und metabolisieren. Dementsprechend sollte "stunned myocardium" auch im klinischen Patientenkollektiv — wenn dem Herz unterschiedliche Energiesubstrate zur Verfügung stehen — durch eine reduzierte Fettsäureextraktion charakterisiert sein, die die Wandbewegungsstörung zeitlich überdauert. Bei Insulinmangel oder -resistenz könnte nach Ischämieepisoden eine gesteigerte kardiomyozytäre Fettsäureaufnahme resultieren, die als pathogenetischer Faktor zur diabetischen Kardiomyopathie beitragen könnte.

# **IV**

## **Klinische Studien**

# 10

## Dynamische SPECT: Computersimulationen

### 10.1 Einleitung

Dynamische SPECT-Akquisitionen bestehen aus zwei oder mehr aufeinanderfolgenden SPECT-Untersuchungen mit dem Ziel, regionale Zeit-Aktivitätskurven zu berechnen. Prinzipiell konkurriert dabei die Forderung nach möglichst langer Akquisitionszeit zur Erzielung eines günstigen Signal-Rausch-Verhältnisses mit der Forderung nach möglichst kurzer Akquisitionszeit zur Erzielung einer hohen zeitlichen Auflösung. Mittels dynamischer SPECT kann die myokardiale Elimination von Fettsäuren regional bestimmt werden.

SPECT-Aufnahmen setzen eine konstante Aktivitätsverteilung im untersuchten Volumen während der Datenakquisition voraus. Jede Änderung der Aktivitätsverteilung während der Akquisitionsdauer führt dazu, daß während des Rückprojektionsprozesses Daten miteinander verrechnet werden, die nicht zueinander passen (inkonsistente Daten) [23] [213].  $^{123}\text{I}$ -IPPA wird nach der zellulären Aufnahme verhältnismäßig schnell metabolisiert. Daher ist die Voraussetzung einer konstanten Aktivitätsverteilung während der — üblicherweise mehrminütigen — SPECT-Akquisition nicht in optimaler Weise gegeben.

Ziel dieser Computersimulationen war die Abschätzung des Fehlers, der durch die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearance während der Datenakquisition entsteht. Basierend auf den Ergebnissen sollte eine Akquisitionsdauer für die dynamische SPECT-

Akquisition definiert werden, die bei möglichst hoher zeitlicher Auflösung die Darstellung kardialer Aktivitätsdefekte mit vertretbarem Fehler gestattet. Die Ergebnisse zeigen, daß dynamische SPECT-Untersuchungen des Herzens mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA möglich sind und der Kontrast zwischen verschiedenen Myokardregionen auch bei kurzen Akquisitionszeiten mit akzeptablem Signal-Rausch-Verhältnis ausreichend genau dargestellt wird.

## 10.2 Material und Methoden

Die Simulationsrechnungen erfolgten an einem Apex SPX-Rechner (Elscent GmbH, Wiesbaden) unter Anwendung des von J. Pattyn [291] implementierten und im Rahmen dieser Studie an die dynamische  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT angepaßten Algorithmus xsino4. Dazu wurde zunächst ein transaxiales Schnittbild durch den Körper auf Höhe des linken Ventrikels und oberen Leberabschnitts definiert. Die Aktivitätsverteilung in diesem synthetischen Ausgangsframe orientierte sich an der Aktivitätsverteilung in der Myokard-SPECT einer 60jährigen, nicht koronarkranken Patientin (Abb. 10.1). Basierend auf dem Ausgangsframe wurden eine  $180^\circ$ -SPECT von RAO 60 bis LPO 60 simuliert und mit xsino4 Rohdaten generiert. Diese Rohdaten entsprachen einem SPECT-Datensatz, wie er auch bei Patientenuntersuchungen registriert wird. Im Unterschied zur klinischen Situation bestand die Simulation allerdings nur aus einer transaxialen Schicht. Die weitere Verarbeitung der Rohdaten folgte dem Protokoll, das für die dynamische  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT-Auswertung im Rahmen der Patientenstudien angewendet wurde (Kapitel 11). Die transaxiale Schicht wurde mittels gefilterter Rückprojektion (Ramp-Filter und Metz-Filter) rekonstruiert und ihre Aktivitätsverteilung mit der des synthetischen Ausgangsframes verglichen.

### 10.2.1 Implementierung der SPECT-Simulation

Das synthetische transaxiale Ausgangsframe kann als Summe einzelner Bildpunkte (einzelner Punktquellen) betrachtet werden. Die Abbildung einer Punktquelle durch das Kamerasystem wird durch die Punktabbildungsfunktion (PSF — “Point Spread Function”) bzw. die Linienabbildungsfunktion (LSF — “Line Spread Function”) beschrieben [162] [200]. Das durch die Simulation errechnete Kamerabild entspricht somit der Summe der für jeden Bildpunkt berechneten Punktabbildungsfunktionen.

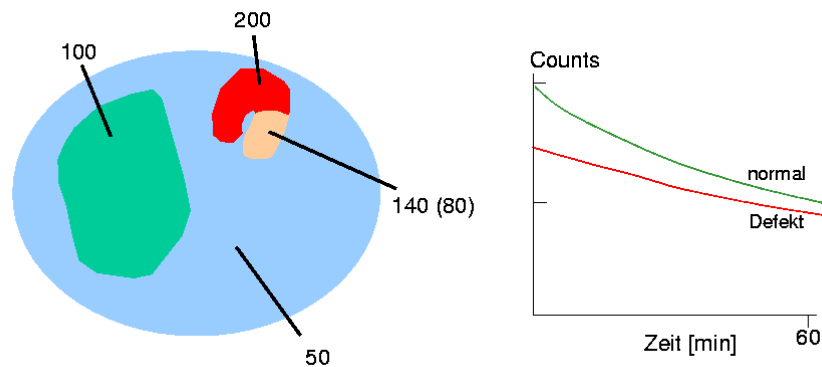


Abbildung 10.1: Darstellung der für die Simulationsrechnungen verwendeten synthetischen transaxialen Schnittbilder auf Höhe des oberen Leberpols (grün). Es wurden apikale, septale und laterale Defekte mit einem Kontrast zwischen minderperfundierte und normalem Myokard von jeweils 0,3 und 0,6 simuliert. Die Abbildung zeigt einen lateralen Defekt. Die Grafik rechts zeigt die simulierte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik in normalem Myokard und Defektarealen

In der Simulation wurde für jeden Winkelschritt ( $6^\circ$ ) der  $180^\circ$ -Rotation diese PSF-Summe berechnet und der gesamte Datensatz als Rohdaten gespeichert.

Der Hauptteil der Simulation betraf die PSF-Berechnung. Die PSF hängt von der intrinsischen Auflösung der verwendeten Gamma-Kamera, der geometrischen Auflösung des Kollimators, dem Abstand der Punktquelle von der Kamera, der Photonenabschwächung und der Photonenstreuung ab. Mathematisch kann die PSF durch eine Gauß-Kurve approximiert werden, die Fläche unter der Kurve ist zur Aktivität der Quelle proportional (Abb. 10.2).

**Auflösung.** Die Auflösung des Kamerasystems ( $R_s$ ) wird durch die Breite der PSF in Höhe der Hälfte des Maximums (Halbwertsbreite, FWHM) beschrieben (Abb. 10.2) und durch die intrinsische Systemauflösung ( $R_i$ ), die geometrische Auflösung des Kollimators ( $R_c$ ) und den Abstand zur Kamera ( $d$ ) bestimmt (Gl. 10.1). Die intrinsische Auflösung des Systems (Apex 415, Elscint, Wiesbaden) betrug 4,7 mm. Die geometrische Auflösung des Kollimators ist linear abhängig vom Abstand der Punktquelle und betrug für den verwendeten APC-3-Kollimator (low energy, medium resolution, medium sensitivity; Elscint, Wiesbaden) 2,4 mm im Abstand von 0 cm und 9,9 mm im Abstand von 10 cm. Die Auflösung des Kamerasystems wurde für jeden Bildpunkt in Abhängigkeit vom Abstand ermittelt und die PSF dementsprechend berechnet.



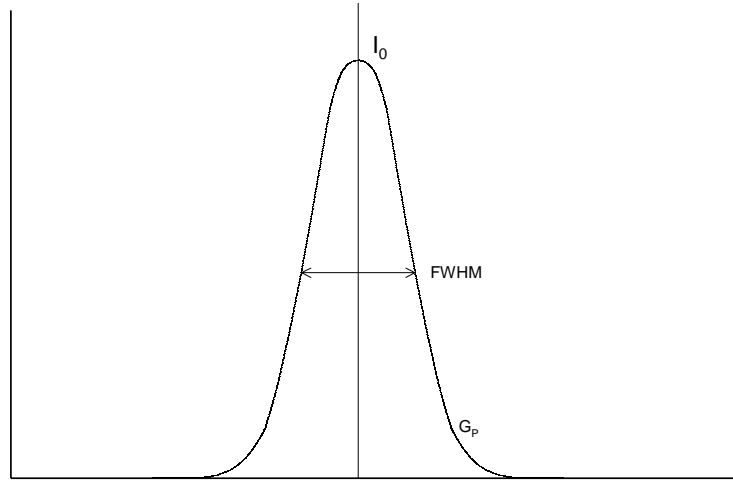


Abbildung 10.2: Die Punktabbildungsfunktion des Kamerasystems wurde durch eine Gauß-Funktion simuliert. Die Breite der Punktabbildungsfunktion in Höhe der Hälfte des Maximums (Full Width Half Maximum, FWHM) entspricht der Auflösung des Kamerasystems

$$R_s = \sqrt{R_i^2 + R_c^2(d)} \quad (10.1)$$

**Photonenabschwächung.** Die Photonenabschwächung wurde durch Reduktion der Peakhöhe der PSF simuliert. Dabei ging zusätzlich zu den o.g. Parametern die Dicke ( $x$ ) des durchstrahlten Volumens ein (jeweiliger Abstand zwischen Punktquelle und Körperoberfläche). Der Absorptionskoeffizient für  $^{123}\text{I}$  wurde in Phantomstudien mit Plexiglas ermittelt ( $\mu=0,159/\text{cm}$ ). Die Aktivität der Punktquelle ( $P$ ) an den Bildkoordinaten ( $x,y$ ) ergab sich entsprechend Gl. 10.2.

$$P'(x,y) = P(x,y) \cdot e^{-\mu \cdot x} \quad (10.2)$$

**Photonenstreuung.** Zur vereinfachten Simulation der Photonenstreuung wurde zusätzlich zur Gauß-Funktion für den Photopeak ( $G_P$ ) eine zweite Gauß-Funktion für die Streuung eingeführt ( $G_S$ ). Die für die Simulation letztendlich verwendete PSF ( $G$ ) bestand somit aus zwei Komponenten (Gl. 10.3, Abb. 10.3).

$$G = \frac{G_P + \alpha G_S}{1 + \alpha} \quad (10.3)$$

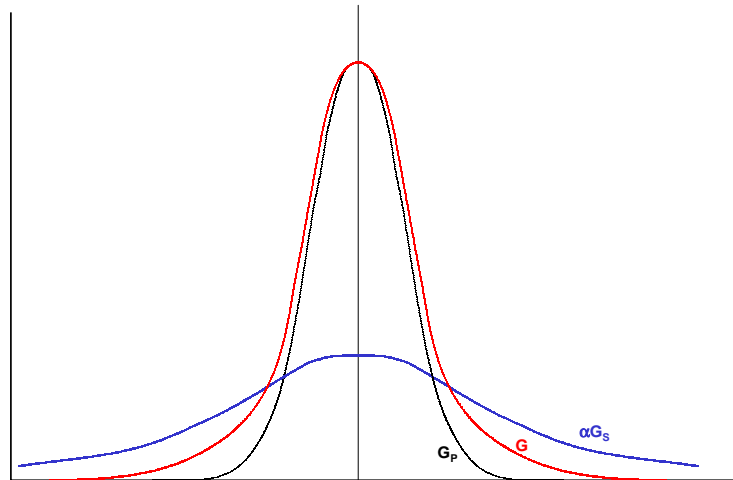


Abbildung 10.3: Simulation der Photonenstreuung. Zusätzlich zur Punktabbildungsfunktion für den Photopeak ( $G_P$ ) wurde eine zweite Gauß-Funktion für die Streuung eingeführt ( $G_S$ ). Die Streufraktion  $\alpha$  charakterisierte die relative Höhe von  $G_S$  bezogen auf  $G_P$ .  $G$  entspricht der resultierenden Gesamtfunktion

Die Streufraktion  $\alpha$  ist ein Maß für die relative Höhe des Maximums von  $G_S$  bezogen auf  $G_P$ . Da  $\text{FWHM}_S$  (Halbwertsbreite von  $G_S$ ) groß im Vergleich zu  $\text{FWHM}_P$  (Halbwertsbreite von  $G_P$ ) ist, führt die Addition der Streuung zu einer Verbreiterung des “Fußes” der neuen Gesamtfunktion, während die Halbwertsbreite von  $G$  ( $\text{FWHM}_G$ ) weitgehend konstant bleibt.

Die Fläche unter  $G_P$  ist proportional zur Aktivität der Punktquelle. Das Zufügen des Streuanteils zu  $G_P$  führt allerdings zu einem Fehler und  $\int G_P \neq \int G$ . Da beide Integrale den gleichen Wert aufweisen sollen, wurde durch den Parameter  $\beta$  die Höhe der PSF angepaßt und die ursprüngliche Proportionalität wieder hergestellt.

Die Einführung des Streuanteils durch eine Gauß-Funktion erfordert, daß sinnvolle Werte für  $\alpha$  und  $\text{FWHM}_S$  gefunden werden. Beide Werte sind nicht konstant und hängen u.a. vom Streumedium, der Dicke des durchstrahlten Volumens ( $x$ ) und der Photonenenergie ab. Die Bestimmung beider Parameter erfolgte empirisch. Dazu wurden das FWHM und das FWTM einer  $^{123}\text{I}$ -Linienquelle in Phantomstudien mit Plexiglas unterschiedlicher Dicke als Streumedium an der Apex-415-Gammakamera gemessen. Für die Anpassung der simulierten  $\text{FWTM}_G$  und  $\text{FWHM}_G$  an die gemessenen Werte mußte die Abhängigkeit beider Parameter von der Dicke des durchstrahlten Volumens definiert werden. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung bei Annahme einer expo-

Tabelle 10.1: Halbwertszeiten (HWZ) der schnellen und langsamen Eliminationskomponente von  $^{123}\text{I}$ -IPPA in normalem und minderperfundierte Myokard (nach [76])

	schnelle Komponente	langsame Komponente
normales Myokard	12,2 min	99,2 min
geschädigtes Myokard	16,2 min	111 min

amentiellen Abhängigkeit von  $\alpha$  und einer linearen Abhängigkeit von  $\text{FWHM}_S$ . In den Simulationsrechnungen dieser Studie betrug das  $\text{FWHM}_S$  60 mm für  $x=0$  cm und 120 mm für  $x=20$  cm. Die Streufraktion  $\alpha$  approximiert bei Anstieg des durchstrahlten Volumen  $x$  den Wert von 0,3 und erreichte ihren halbmaximalen Wert bei  $x=3$  cm.

### 10.2.2 Simulation der dynamischen $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT

Die Abbildung des synthetischen Ausgangsframes durch das Kamerasystem wurde für 30 Kamerapositionen einer  $180^\circ$ -SPECT-Rotation ( $6^\circ/\text{frame}$ ) simuliert. Die Matrixgröße betrug  $64 \times 64$  Pixel, der Rotationsradius der Kamera 30 cm. Die simulierten Zählratenverhältnisse der dargestellten Organe zeigt Abb. 10.1. Kardiale Aktivitätsdefekte wurden apikal, septal oder lateral (jeweils mit einem Kontrast von 0,3 und 0,6 zum normalen Myokard) eingefügt. Für normales Myokard und Defektareale wurde eine unterschiedliche  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination vorgegeben, die entsprechenden Halbwertszeiten der biexponentiellen Eliminationskinetik wurden klinischen Studien von Dudczak [76] entnommen (Tabelle 10.1). Die simulierte Akquisitionsdauer für die  $180^\circ$ -Rotation betrug 1, 2, 5, 10, 20 und 60 min.

Aus den derart vorbereiteten synthetischen Daten wurden mit xsino4 Rohdaten berechnet. Zur Simulation von Aufnahmen unterschiedlicher statistischer Güte wurden die Sinogramme der Rohdaten jeweils mit  $\frac{1}{8}$ ,  $\frac{2}{8}$ , ... oder  $\frac{8}{8}$  multipliziert, anschließend wurde Poisson-Rauschen hinzugefügt (Abb. 10.4). Die entstandenen Rohdaten wiesen bei unterschiedlicher Impulsdichte ein klinisch realistisches Ausmaß an Bildrauschen auf. Die anschließende Rekonstruktion erfolgte mittels gefilterter Rückprojektion (Ramp- und Metz-Filter, analog zu den klinischen Studien in Kapitel 11).

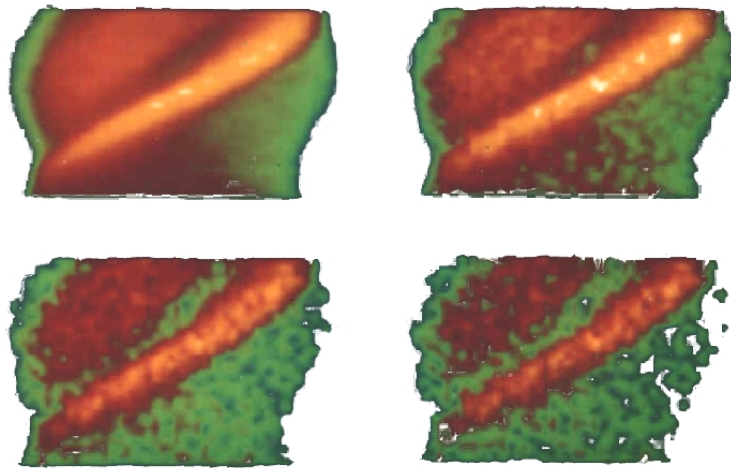


Abbildung 10.4: Sinogramme der Simulationsrechnung. Zur Simulation von Aufnahmen unterschiedlicher statistischer Güte erfolgte zunächst die Normierung der Sinogramme auf die gewünschte Impulsdichte. Anschließend wurde Poisson-Rauschen hinzugefügt. Zur besseren Darstellung der unterschiedlichen Rauschanteile wurden die Sinogramme in dieser Abbildung auf ihr jeweiliges Maximum normiert

### 10.2.3 Bewertung des rekonstruierten Schnittbilds

Zur Berechnung von Signal-Rausch-Verhältnis und Kontrast zwischen Defekt und angrenzendem normalen Myokard in Abhängigkeit von Impulsdichte und Akquisitionsdauer wurde je eine zirkuläre Region of Interest (ROI) in Septum, Apex und Lateralwand positioniert (Abb. 10.5). Der Kontrast ( $K$ ) berechnete sich gemäß Gleichung 10.4, das Signal-Rausch-Verhältnis (SRV) gemäß Gleichung 10.5. Dabei war  $N$  die Impulsrate in normalem Myokard,  $D$  die Impulsrate in minderperfundierte Myokard (Defekt) und  $\sigma$  die Standardabweichung der Impulsrate in normalem Myokard. Da Radioaktivitätsmessungen durch eine Poissonverteilung beschrieben werden können, entsprach die Standardabweichung der Quadratwurzel der mittleren Impulsrate:  $\sigma = \sqrt{N}$ .

$$K = \frac{|N - D|}{N} \quad (10.4)$$

$$SRV = \frac{|N - D|}{\sigma} \quad (10.5)$$

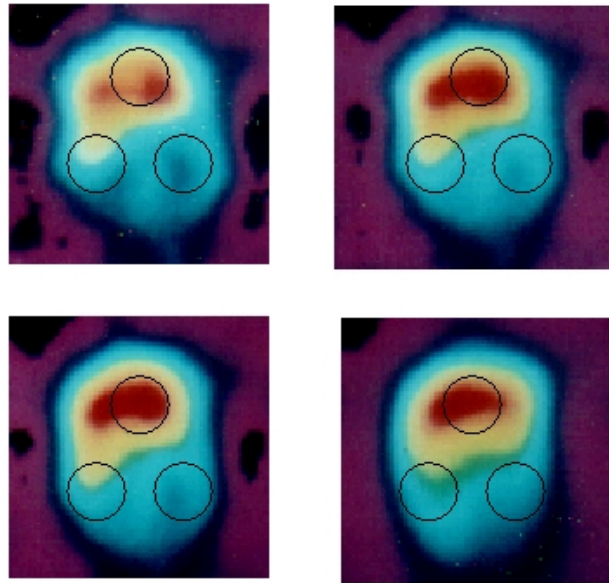


Abbildung 10.5: Rekonstruierte transversale Schicht mit Simulation eines lateralen Defekts bei 4 unterschiedlichen Pulsraten (geringste Pulsrate: oben links, höchste Pulsrate: unten rechts). Die Schichten wurden auf ihr jeweiliges Maximum normiert. Für die quantitative Auswertung wurde je eine ROI (Region of Interest) in Septum, Apex und Lateralwand positioniert

### 10.3 Ergebnisse

**Kontrast.** Abbildung 10.6 zeigt den Kontrast zwischen Defektareal und angrenzendem “normalem” Myokard in Abhängigkeit von der Akquisitionsdauer für alle drei Defektlokalisationen. Der im Ausgangsframe vorgegebene Kontrast betrug 0,6. Qualitativ vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch bei Vorgabe eines Kontrastes von 0,3.

Bei kurzer Akquisitionsdauer wurde der Kontrast lateraler Defekte geringfügig überschätzt und lag bei Vorgabe eines Kontrastes von 0,6 im Ausgangsframe zwischen 0,62 und 0,65 im rekonstruierten Schnittbild. Bei entsprechenden apikalen und septalen Defekten war der Kontrast im rekonstruierten Schnittbild niedriger als im Ausgangsframe (apikal: 0,43–0,53; septal: 0,50–0,54). Mit zunehmender Akquisitionsdauer nahm der Kontrast lateraler Defekte ab, der Kontrast septaler und apikaler Defekte änderte sich kaum.

Der Kontrast zwischen Defekt und “normalem” Myokard war weitgehend unabhängig von der Pulsrate. Bei niedriger Pulsrate war der Kontrast in lateralen und apikalen Defekten geringfügig größer als bei höherer Pulsrate, bei septalen Defekten war es umgekehrt.

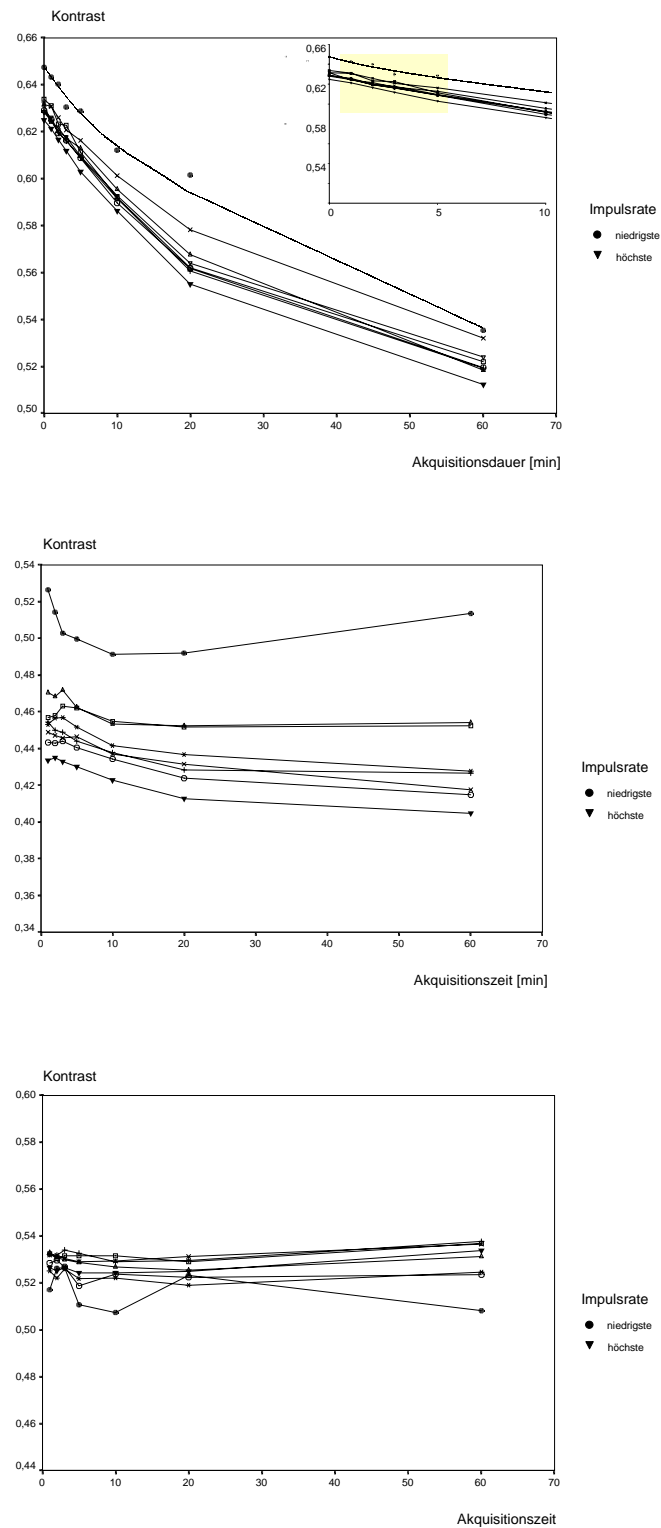


Abbildung 10.6: Kontrast zwischen Defekt und normalem Myokard in Abhängigkeit von der Akquisitionsdauer. Oben: lateraler Defekt (eingesetztes Diagramm: Kontrast für Akquisitionsdauer unter 10 min), Mitte: apikaler Defekt, unten: septaler Defekt

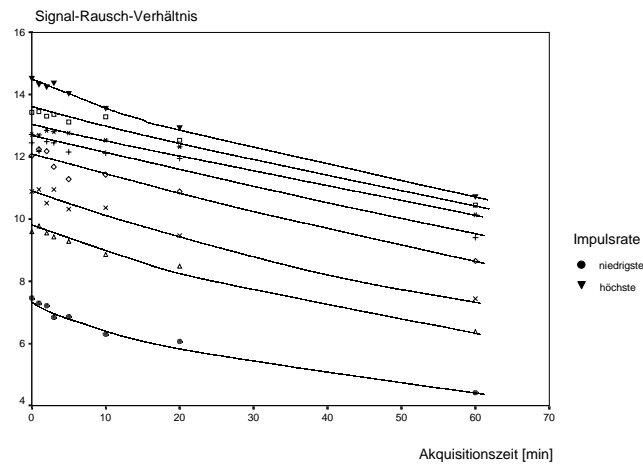


Abbildung 10.7: Signal-Rausch-Verhältnis in Abhängigkeit von der Akquisitionsdauer und Impulsrate beispielhaft für einen lateralen Defekt (Kontrast: 0,6)

**Signal-Rausch-Verhältnis.** Mit abnehmender Impulsrate nahm das Signal-Rausch-Verhältnis ab, eine repräsentative Grafik zeigt Abb. 10.7 für laterale Defekte mit einem Kontrast von 0,6. Die Zunahme der statistischen Unsicherheit bei niedriger Impulsrate beeinflusste auch die Kontrastberechnung, erkennbar an der Abweichung der berechneten Kontrastwerte von der "Ideallinie" für die niedrigste simulierte Impulsrate in Abb. 10.6 (besonders ausgeprägt bei septalen Defekten).

## 10.4 Diskussion

Inkonsistente Daten führen bei SPECT-Akquisitionen zu Bildartefakten und behindern die korrekte Quantifizierung des Tracer-Uptake [23] [213]. Daher bietet auch die relativ schnelle myokardiale Elimination von  $^{123}\text{I}$ -IPPA keine optimalen Voraussetzungen für die Anwendung der SPECT-Technik. Die Simulationen dieser Studie zeigen aber, daß der Kontrast zwischen einzelnen Myokardsegmenten bei kurzer (aber realistischer) Akquisitionsdauer ausreichend genau dargestellt wird und eine exakte Quantifizierung des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake möglich ist.

### 10.4.1 Ergebnisse der Simulationen

Der wichtigste Parameter für die Quantifizierung von SPECT-Studien ist der Kontrast. Basierend auf der akkuraten Darstellung des Kontrasts werden die Impulsraten einzelner Segmente in ihrem korrekten Verhältnis zueinander repräsentiert und können prozentual (bezogen auf das Segment mit dem maximalen Uptake) z.B. aus dem Polarogramm entnommen werden.

**Kontrast und Einfluß der Eliminationskinetik.** Die Simulation unterschiedlich schneller Eliminationshalbwertszeiten in normalem und geschädigtem Myokard führt mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Injektion zu einer Angleichung der Aktivitätskonzentrationen. Mit zunehmender Akquisitionsdauer sollte demnach der Kontrast zwischen Defekt und normalem Myokard abnehmen. Die Simulationsergebnisse zeigten einen mit der Akquisitionsdauer abnehmenden Kontrast jedoch nur in lateralen Defekten. In septalen und apikalen Defekten blieb der Kontrast unabhängig von der Akquisitionsdauer weitgehend konstant. Folglich war die Eliminationskinetik nicht der einzige Parameter, der Akquisitionsdauer-abhängige Änderungen des Kontrasts bestimmte. Zusätzliche Einflußgrößen waren die Rotationsrichtung des Kamerakopfes und die Position des Aktivitätsdefekts.

Wird die SPECT-Rotation — wie in den hier durchgeführten Simulationen — in RAO-Position gestartet, “sieht” die Kamera zu frühen Akquisitionszeitpunkten primär das Septum und zu späteren primär die Lateralwand. Vom Kamerakopf weiter entfernt liegende Wandabschnitte determinieren das Projektionsbild aufgrund der Photonenabschwächung weniger als diese kameranah gelegenen Strukturen. Wird z.B. ein septaler Defekt simuliert, registriert die Kamera in den ersten Aufnahmen relativ wenige Impulse. Da zu späteren Akquisitionszeitpunkten, wenn die Kamera über Apex und Lateralwand steht, die dortigen Impulsraten aufgrund der Tracerkinetik zwischenzeitlich abgefallen sind, wird ein falsch niedriger Kontrast zwischen septalem Defekt und dem übrigen normalen Myokard berechnet. Dieser Effekt ist bei längerer Akquisitionsdauer ausgeprägter, läuft der Angleichung der Impulsraten durch die unterschiedliche Tracerkinetik zuwider und resultierte in den hier durchgeführten Simulationsrechnungen in einem unabhängig von der Akquisitionsdauer gleichbleibendem Kontrast septaler (und auch apikaler) Defekte. Für die klinische Anwendung stellt die Variation des Kontrasts mit der Akquisitionsdauer somit nur für die — ohnehin relativ seltenen — lateralen Defekte ein Problem dar (bei den gewählten Akquisitionsparametern). Bei einer Akquisitionsdauer unter 5 min wurde der Kontrast aber auch hier ausreichend genau



bestimmt.

Apikale Defekte wurden am deutlichsten unterschätzt. Zusätzlich zu den genannten Faktoren ist hier von Bedeutung, daß im Ausgangsframe die Apex der Thoraxwand am nächsten lag und ihre Darstellung in der rekonstruierten SPECT-Schicht am wenigsten durch Photonenabschwächung beeinträchtigt wurde. Bei Simulation eines apikalen Defekts wurden die apikalen Impulsraten demzufolge verhältnismäßig wenig, septale und laterale Impulsraten vergleichsweise stärker abgeschwächt. Das Resultat war eine Verminderung des Kontrasts zwischen apikalem Defekt und umgebendem (normalem) Myokard.

In den Simulationsrechnungen war der Kontrast weitgehend unabhängig von der Impulsrate. Dieses Ergebnis ist für die Anwendung dynamischer SPECT-Studien mit kurzen Akquisitionszeiten und entsprechend niedriger Impulsrate von besonderem Interesse. Die geringfügigen Unterschiede des Kontrasts zwischen den Simulationen mit unterschiedlichen Impulsraten sind in der klinischen Anwendung nicht relevant.

Die Berechnung des Kontrasts hängt auch von der Größe der verwendeten ROIs ab: je kleiner die ROI, desto geringer die Zahl der Impulse und desto größer die statistische Unsicherheit. Für die gewählte ROI-Größe war die Reduktion der Impulszahl in den Simulationen noch nicht kritisch für die Kontrastberechnung.

**Signal-Rausch-Verhältnis.** Im Gegensatz zum Kontrast zeigte das Signal-Rausch-Verhältnis eine deutliche Abhängigkeit von der akquirierten Gesamtpulszahl. Die Abnahme des Signal-Rausch-Verhältnisses war bei Betrachtung der rekonstruierten SPECT-Schnittbilder leicht erkennbar ("verrauschte" Bilder), blieb aber mit den gewählten ROIs ohne nennenswerten Einfluß auf die Kontrastberechnung. Bei Patientenstudien mit einer applizierten Aktivität von 300 MBq  $^{123}\text{I}$ -IPPA und einer Akquisitionsdauer von 120 sec/180° entsprach die real registrierte in etwa der niedrigsten simulierten Impulsrate. Bei der klinischen Anwendung der dynamischen SPECT kann das Signal-Rausch-Verhältnis auf Kosten der zeitlichen Auflösung durch Addition von Datensätzen aufeinanderfolgender SPECT-Rotationen angehoben werden.

#### 10.4.2 Limitationen

Limitationen betreffen einerseits den Algorithmus "xsino4" und die Implementierung der Punktabbildungsfunktion, andererseits die Wahl der Eingangsparameter für die Si-

mulationsrechnungen.

Das verwendete Simulationsprogramm erlaubte lediglich die Rekonstruktion einer einzelnen transaxialen Schicht. Die Berechnung eines “echten” dreidimensionalen Datensatzes erfolgte nicht und der Einfluß der Aktivitätsspeicherung in angrenzenden transaxialen Schichten auf die registrierte Impulsratenverteilung wurde vernachlässigt.

Für die Simulation der Punktabbildungsfunktion mußten die Effekte von Photonenabsorption und Streuung abgeschätzt werden. Die für die realitätsnahe Implementierung erforderlichen Phantomuntersuchungen erfolgten mit Plexiglas. Plexiglas weist eine höhere Dichte auf als Wasser und wird auch in der Strahlentherapie für Simulationszwecke genutzt. Die aufgrund dieser Experimente bestimmten Werte für den Absorptionskoeffizienten und die Streuung können allerdings die Verhältnisse im Körper von Patienten — insbesondere die Situation im Thorax mit unterschiedlichen Gewebstypen (u.a. Lunge, Muskulatur, Knochen) — nur ungenügend nachbilden.

Die Werte für die Halbwertszeit der beiden myokardialen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Eliminationskomponenten stammten aus Experimenten von Dudczak [76]. Die einfache Übertragung dieser Werte auf andere Patientenkollektive ist möglicherweise nicht gerechtfertigt. Limitationen ergeben sich dadurch aber nur, wenn erhebliche Differenzen zu den von Dudczak publizierten Werten auftreten.

In den Simulationsrechnungen fiel die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aktivität biexponentiell ab. Die Aktivitätsverteilung im übrigen — nicht-kardialen — Gewebe war konstant. Die fehlende Simulation der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik in nicht-kardialem Gewebe (insbesondere der Leber) stellte eine Vereinfachung dar. Konsequenzen für die Interpretation der Simulationsergebnisse ergäben sich daraus nur, wenn nicht-kardiales Gewebe eine schnelle Kinetik im Vergleich zur myokardialen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination und zur Akquisitionsdauer aufwies.

Die Simulation einer Akquisitionsdauer von 60 min ist realitätsfern und erfolgte nur, um die Effekte einer zunehmenden Akquisitionsdauer klar abschätzen zu können.

# 11

## Myokardiales stunning 1

### 11.1 Einleitung

In den Untersuchungen am isolierten Herz konnte gezeigt werden, daß die Fettsäureextraktion in der Reperfusionsphase bei guter Verfügbarkeit alternativer Energieträger (Glukose) reduziert ist. Es ist somit zu vermuten, daß auch bei Patienten nach Herzinfarkt mit effektiver Reperfusion die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion passager vermindert ist. Ziel dieser klinischen Studie war die Registrierung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion bei Patienten, die nach einem ersten Herzinfarkt eine effektive Reperfusionstherapie erhielten. Zusätzlich zur  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion wurde die myokardiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik durch dynamisches SPECT erfaßt. Die Ergebnisse zeigen, daß auch in der klinischen Situation Segmente mit postinfarzieller Funktionsbesserung ("stunning") spezifische Befundmuster in der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA /  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT aufweisen. Für die Identifizierung vitalen, reversibel funktionsgestörten Myokards erwies sich der Nachweis eines Mismatch zwischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA- und  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake als einfach und praktikabel.

### 11.2 Patienten und Methodik

#### 11.2.1 Patienten

Es wurden 15 Patienten nach akutem Myokardinfarkt als Erstmanifestation einer koronaren Herzkrankheit untersucht. Die Patientendaten sind in Tab. 11.1 zusammenge-

Tabelle 11.1: Patientendaten

Männer		n=12
Frauen		n=3
Alter		54,7±12,5 Jahre
Infarktlokalisation	Vorderwand	n=10
	Hinterwand	n=4
	Lateralwand	n=1
PTCA		n=10
	mit Stentimplantation	n=6
lediglich i.v. Thrombolyse		n=5

faßt. Die Infarktdiagnose basierte auf der klinischen Symptomatik und dem Nachweis infarkttypischer Enzym- und EKG-Veränderungen. Innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der Schmerzsymptomatik erfolgten eine PTCA bei 9, eine Stentimplantation bei 6 und eine thrombolytische Therapie bei 5 Patienten. Bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt wurde zunächst eine thrombolytische Therapie durchgeführt, zusätzlich wurde der RIVA 7 Tage nach Infarkt mittels PTCA behandelt (Rest-Stenose: 20%).

Koronarangiographische Daten sind von 11 Patienten verfügbar, eine interventionelle Revaskularisation erfolgte bei 10 dieser 11 Patienten. Alle 11 angiographierten Patienten wiesen eine relevante KHK auf (wenigstens eine mehr als 50%ige Koronarstenose). Dabei bestand bei 8 Patienten eine koronare 1-Gefäßerkrankung (RIVA: n=5, RCX: n=1, RCA: n=2), bei 2 eine 2-Gefäßerkrankung (RIVA und RCA) und bei einem eine 3-Gefäßerkrankung. Das Infarktgefäß war bei allen interventionell revaskularisierten Patienten verschlossen. Nach Revaskularisation resultierte bei allen Patienten ein TIMI-3-Fluß, die Rest-Stenose lag zwischen 20% und 90% ( $31 \pm 23\%$ ).

### 11.2.2 Studienprotokoll

Alle Patienten erhielten eine Echokardiographie in Ruhe und mit niedrig dosierter Dobutamin-Stimulation (5 und 10  $\mu\text{g/kg}$  Körpergewicht) sowie SPECT-Studien des Myokards nach Injektion von  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{123}\text{I}$ -IPPA. Die Untersuchungen erfolgten  $12 \pm 5$  Tage (min. 4 Tage, max. 19 Tage) nach dem Infarkt. Die Echokardiographie in Ruhe wurde  $24 \pm 8$  Tage später zur Dokumentation der Wandbewegungserholung (myokardiales stunning) wiederholt.

**Szintigraphie.** Alle Patienten wurden nüchtern und mit unveränderter Medikation untersucht. Die Szintigraphie umfaßte 15  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT-Akquisitionen innerhalb von 90 min nach Injektion (dynamisches SPECT) und die  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT in Ruhe ( $n=3$ ) bzw. im Belastungs – 4 h Redistributions – Reinjektionsprotokoll ( $n=12$ ). Die 3 nur in Ruhe untersuchten Patienten unterschieden sich nicht von den übrigen Patienten bezüglich Symptomatik, Szintigraphie- und Angiographie-Befund.

Bei 12 Patienten wurde  $^{201}\text{Tl}$  in einer Dosis von 95–105 MBq während der letzten 30 Sekunden einer submaximalen Fahrradergometrie (Belastungsbeginn bei 50 Watt, Steigerung um 25 Watt nach jeweils 2 Minuten) intravenös injiziert. Die Belastungs-SPECT erfolgte 5 min p.i., die Redistributions-SPECT 4 Stunden p.i. und die Reinjektions-SPECT am nächsten Tag nach Reinjektion von 50–60 MBq  $^{201}\text{Tl}$ . Bei den 3 nur in Ruhe untersuchten Patienten wurden 95–105 MBq  $^{201}\text{Tl}$  in Ruhe injiziert (Akquisition 10 min p.i.).

Die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT erfolgte nach Beendigung der  $^{201}\text{Tl}$ -Szintigraphie (d.h. nach Abschluß der Reinjektions-Studie bei 12 und nach Beendigung der Ruhe-SPECT bei drei Patienten). Zur Berechnung des Streustrahlenanteils der  $^{201}\text{Tl}$ -Emissionen in das  $^{123}\text{I}$ -Energiefenster wurde vor der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Injektion eine SPECT akquiriert, bei der der Photopeak — wie bei der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT — bei 159 keV lag mit einem Fenster von 10%. Diese erste SPECT wurde zur Korrektur des  $^{201}\text{Tl}$ -Streustrahlenanteils von den nach der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Injektion registrierten SPECT-Aufnahmen subtrahiert. Die Streustrahlung betrug  $4\pm 2\%$  (Minimum: 1,3%, Maximum: 10,4%) der maximalen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aktivität. Für die Streustrahlenkorrektur wurde angenommen, daß sich die  $^{201}\text{Tl}$ -Konzentration im Myokard während der dynamischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Studie nicht ändert.

$^{123}\text{I}$ -IPPA wurde in einer Dosierung von 200–350 MBq intravenös injiziert. Nach Injektion erfolgten 15 SPECT-Akquisitionen innerhalb von 90 min p.i. Die ersten 7 Akquisitionen wurden, beginnend 1 min p.i., unmittelbar aufeinanderfolgend angefertigt. Die übrigen 8 SPECT-Rotationen wurden nach jeweils 7 min gestartet.

**Datenakquisition.** Für die SPECT-Aufnahmen stand eine Elscint Apex-415 Gammakamera mit APC-3-Kollimator (low energy, medium resolution, medium sensitivity) zur Verfügung. Für jede SPECT-Akquisition wurden 30 Projektionsbilder mit dem Herz im Rotationszentrum auf einer 180°-Kreisbahn von RAO 60° bis LPO 60° aufgenommen und in einer 64×64-Matrix gespeichert. Für die  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahmen wurde

ein 15%iges Fenster um den Peak von 69 keV bei einer Akquisitionszeit von 20 min (40 s je Einzelprojektion) gewählt. Für die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT lag der Peak bei 159 keV mit 10%igem Energiefenster bei einer Gesamt-Akquisitionszeit von 180 s (3 sec je Einzelprojektion). Etwa 1,2 Millionen Counts wurden während einer  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT-Rotation registriert.

Die vor dieser Untersuchung durchgeführten Simulationsberechnungen (s. Abschnitt 10) belegen, daß die linksventrikulären Countraten mit den verwendeten ROIs auch bei kurzen Akquisitionszeiten von 180 s für 30 Projektionen mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden können. Ähnliche dynamische Aufnahmeprotokolle wurden von Hansen et al. [135] und Matsunari et al. [237] für die Analyse des myokardialen Fettsäuremetabolismus eingesetzt.

**Datenanalyse: SPECT.** Ausgehend von den Rohdaten wurden transversale, sagittale und koronale Schnittbilder rekonstruiert (Ramp- und Metzfilter). Für die quantitative Auswertung wurde die Technik der Zirkumferenzprofile genutzt, bei der eine durch den Untersucher definierte zirkuläre ROI um die linksventrikuläre Aktivität jedes koronalen Schnittes gelegt wird, die ROI dann in 60 Sektoren von jeweils  $6^\circ$  unterteilt, die mittlere Aktivität in jedem Sektor registriert und in einem Bull's-eye-Diagramm dargestellt wird. Die myokardiale Aktivität wurde in fünf Segmenten bestimmt (apikal, anterior, septal, infero-posterior, lateral) (Abb. 11.1). Der maximalen segmentalen Aktivität wurde der Wert von 100% zugewiesen und die übrigen 4 Segmente wurden auf diesen Wert normiert.

Definitionsgemäß galt die maximale  $^{201}\text{Tl}$ -Aktivität in der Redistributions- oder Reinjektionsaufnahme als Maß für die myokardiale Vitalität (maximale  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme). Segmente mit einer maximalen  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme von weniger als 50% wurden als nicht-vital klassifiziert. Die Differenz zwischen maximaler  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme und dem entsprechenden Wert unter Belastung definierte das Ausmaß belastungsinduzierter Perfusionsstörungen. Eine relevante Ischämie wurde in Segmenten konstatiert, in denen diese Differenz mindestens 10 Prozentpunkte betrug. Areale mit einer Abnahme der  $^{201}\text{Tl}$ -Aktivität von mindestens 10 Prozentpunkten zwischen Belastungs- und 4 h Redistributionsaufnahme galten als Segmente mit paradoxer Redistribution.

Die initiale Aufnahme von  $^{123}\text{I}$ -IPPA hängt von der regionalen Fettsäureextraktion und dem regionalen myokardialen Blutfluß ab [221] [411]. Die initiale Fettsäureaufnahme ist demnach kein reiner Parameter des Fettsäuremetabolismus. Zur Charakterisierung

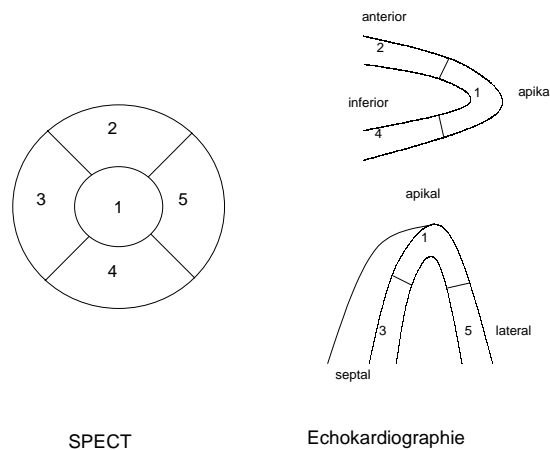


Abbildung 11.1: Segmenteinteilung für die Auswertung von Bull's-eye-Diagramm (SPECT, links) und Echokardiographie (rechts)

der Fettsäureextraktion muß die initiale  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aufnahme um den Blutfluß korrigiert werden. In dieser Untersuchung wurde diese Korrektur durch Berechnung eines "Extraktions-Index" als Verhältnis von initialer  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aufnahme und Ruheperfusion erreicht [177]. Die Ruheperfusion ergab sich aus der  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme in der Ruhe- ( $n=3$ ) bzw. Reinjektions-SPECT ( $n=12$ ). Da  $^{123}\text{I}$ -IPPA schnell metabolisiert wird, kann die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion nur in der Frühphase nach Injektion bestimmt werden. In dieser Untersuchung wurden zur Verbesserung der Count-Statistik die 2., 3. und 4.  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT zusammenaddiert und die Bull's-eye-Diagramme wie oben beschrieben generiert. Dieser kombinierte Datensatz wurde ausschließlich für die Berechnung des Extraktionsindex und des Mismatch-Wertes (s. nächster Absatz) verwendet.

Als zweiter Parameter für die Charakterisierung des regionalen Fettsäuremetabolismus wurde die numerische Differenz zwischen initialer  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Aufnahme und maximaler  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahme als Mismatch-Wert berechnet.

Für die direkte Analyse des myokardialen Fettsäureabbaus wurden Zeit-Aktivitäts-Kurven von den 15 Bull's-eye-Diagrammen des dynamischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA SPECT-Datensatzes generiert. Die erste (schnelle) und die zweite (langsame)  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearancekomponente wurden visuell in einer halb-logarithmischen Darstellung identifiziert und die zugehörige Halbwertszeit berechnet (Algorithmus mit Minimierung der Abweichungsquadrate).

**Echokardiographie.** Die regionale Wandbewegung wurde mittels zweidimensionaler Echokardiographie analysiert (Sonotron Vingmed CFM 750 mit 3,25 MHz–Schallkopf). Bei allen Patienten wurden die parasternale lange und kurze Achse, sowie apikale Zwei- und Vierkammerblicke ausgewertet. Die Beurteilung erfolgte in Unkenntnis von angiographischem und szintigraphischem Befund. Die regionale Wandbewegung wurde in fünf linksventrikulären Segmenten (apikal, anterior, septal, infero-posterior, lateral; s.Abb. 11.1) semiquantitativ bewertet (normale Wandbewegung: 1, Hypokinesie: 2, Akinesie: 3, Dyskinesie: 4).

### 11.2.3 Statistik

Die Angabe erfolgt als arithmetisches Mittel  $\pm$  1 Standardabweichung oder als Median [Minimum; Maximum]. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem nicht-parametrischen Kruskal–Wallis–Test auf statistische Signifikanz überprüft. Bei signifikanten Unterschieden wurden Untergruppen mit dem Wilcoxon–Mann–Whitney–Test überprüft. Für Unterschiede innerhalb von Gruppen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon–signed-ranks–Test verwendet. Die ROC–Analyse (“Receiver–Operating–Characteristic–Curve”–Analyse) erfolgte mit dem Softwarepaket Rockit 0.9B [245]. Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen.

## 11.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 75 Segmente untersucht. Alle Segmente waren vital, der minimale  $^{201}\text{Tl}$ –Uptake betrug 52%. Neun Segmente wiesen eine Belastungsischämie auf, sechs zeigten eine paradoxe Redistribution. Wandbewegungs–Scores und segmentale Speicherung von  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{123}\text{I}$ –IPPA sind in den Tabellen 11.2 und 11.3 zusammengefaßt. In Segmenten mit Belastungsischämie und paradoxer Redistribution war der Mismatch–Wert verglichen mit Kontrollsegmenten erhöht.

**Normale  $^{123}\text{I}$ –IPPA–Elimination.** In 26 Segmenten mit normaler Wandbewegung, normalem  $^{201}\text{Tl}$ –Uptake ( $>80\%$ ) und ohne Anhalt für Belastungsischämie oder paradoxe Redistribution betrug die Halbwertszeit der schnellen  $^{123}\text{I}$ –IPPA–Clearance–Komponente 19,6 min [Min.: 6,5 min; Max.: 57,5 min], die der langsamen 96,8 min [Min.: 62,0 min; Max.: 2035 min].



Tabelle 11.2: Wandbewegungs–Scores in Kontrollsegmenten sowie ischämischem Myokard und Arealen mit paradoxer Redistribution

	initial	Follow-up	Änderung
Kontrollsegmente	1,48±0,81	1,32±0,70	0,24±0,59
Belastungsischämie	2,00±1,00	1,44±0,88	0,56±0,88
Paradoxe Redistribution	2,33±1,03	1,83±0,98	0,50±0,84

Tabelle 11.3:  $^{201}\text{Tl}$ – und  $^{123}\text{I}$ –IPPA–Uptake [%] in Kontrollsegmenten, ischämischem Myokard und Arealen mit paradoxer Redistribution. Daten von 60 Segmenten (12 Patienten), die entsprechend dem Belastungs – 4 h Redistributions – Reinjektions–Protokoll untersucht wurden

		Kontrolle	Ischämie	Parad. Red.
$^{201}\text{Tl}$ –Uptake	Bel.	85,9±14,6	68,9±17,6	81,1±13,1
	4 h Red.	86,4±13,1	75,3±17,4	67,9±14,4
	Reinj.	87,8±12,3	82,1±16,9	78,8±11,1
	$^{201}\text{Tl}_{max}$	88,4±12,6	84,7±15,6	85,4±12,9
$^{123}\text{I}$ –IPPA–Uptake		87,1±13,5	77,6±17,0	72,8±15,6
Mismatch–Wert		1,32±7,10	7,04±5,9	12,6±5,2
Extraktions–Index		1,02±0,09	0,96±0,05	0,93±0,17

Der segmentale  $^{123}\text{I}$ –IPPA–Uptake korrelierte mit der Eliminationshalbwertszeit der schnellen ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ) und der langsamen ( $r=-0,40$ ;  $p<0,001$ ) Clearance–Komponente. Beide Clearance–Komponenten korrelierten nicht miteinander.

**Vorhersage der funktionellen Erholung.** In 26 Segmenten war in der initialen Echokardiographie eine Wandbewegungsstörung nachweisbar. In 14 dieser 26 Segmente (54%) konnte eine funktionelle Erholung während des Follow–up registriert werden, ein Segment (4%) zeigte eine Funktionsverschlechterung (Abb. 11.2). Wandbewegungsstörungen waren ausschließlich in Infarkt–assoziierten Segmenten nachweisbar.

Die Identifizierung von Segmenten mit funktioneller Erholung gelang mit allen Parametern der kombinierten  $^{123}\text{I}$ –IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ –Studie. In Tab. 11.4 sind die Werte der einzelnen Parameter getrennt für Segmente mit und ohne Funktionsbesserung zusammengestellt. Vitale, reversibel funktionsgestörte Segmente (“stunning”) waren durch ein  $^{123}\text{I}$ –IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ –Mismatch (Abb. 11.3), eine Beschleunigung der schnellen und eine Verzögerung der langsamen Clearancekomponente charakterisiert (Abb. 11.4). Der Extraktionsindex als Parameter der  $^{123}\text{I}$ –IPPA–Extraktion war tendentiell vermindert.

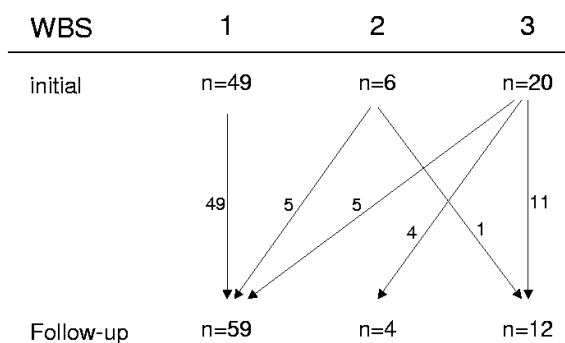


Abbildung 11.2: Änderungen des Wandbewegungs-Score (WBS) während des Follow-up in den 75 Segmenten (1 — Normokinesie, 2 — Hypokinesie, 3 — Akinesie)

Tabelle 11.4: Parameter der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -SPECT in Segmenten mit und ohne Funktionsbesserung

	Funktionsbesserung (n=14)	keine Funktionsbesserung (n=61)
Extraktionsindex	$0,98 \pm 0,13$	$1,02 \pm 0,10$
Mismatch-Wert	$6,9 \pm 8,2^*$	$2,3 \pm 7,7$
HWZ schnelle Clearance	$8,9 [4,0-36,8]^*$	$16,7 [6,1-57,5]$
HWZ langsame Clearance	$192 [87-2257]^*$	$107 [48-2035]$

HWZ — Halbwertszeit [min]; \* —  $p < 0,05$  vs. Segmente ohne Funktionsbesserung

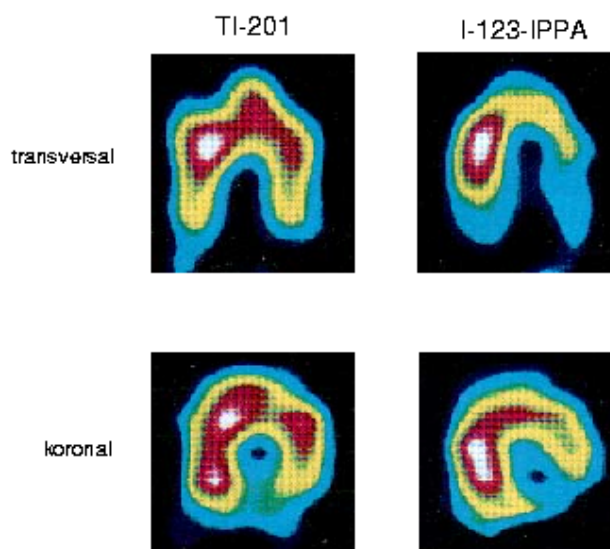


Abbildung 11.3: Transversale und koronale Schnitte eines 53-jährigen Patienten. Die Aufnahmen erfolgten 13 Tage nach Inferolateralinfarkt und rtPA-Lysetherapie. Der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake ist im Vergleich zum  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake lateral und apikal vermindert (Mismatch). Eine Funktionsbesserung während des Follow-up wurde in den Segmenten mit Mismatch registriert

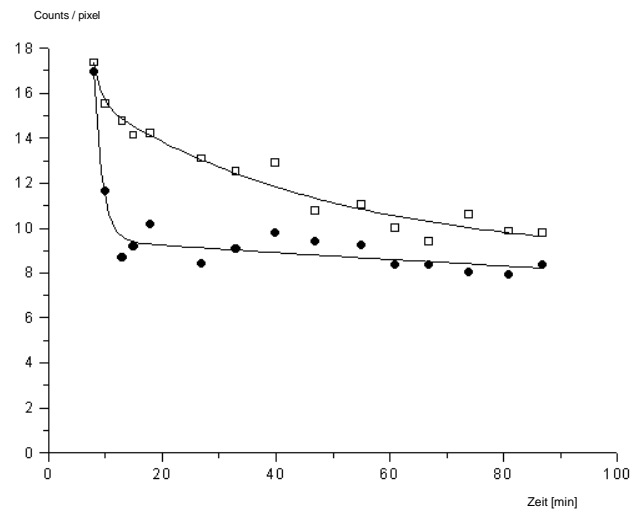


Abbildung 11.4: 38-jähriger Patient mit Vorderwandinfarkt. Die Zeit-Aktivitäts-Kurven des septalen (●, “stunned myocardium”) und lateralen (□, Referenzregion) Segments zeigen die bi-exponentielle  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Clearance. Im Vergleich zur Kontrollregion ist die Halbwertszeit der ersten Clearancekomponente im Septum verkürzt und die der zweiten verlängert

Tabelle 11.5: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) für die untersuchten  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Parameter

Parameter	AUC
Extraktions-Index	0,72
Mismatch-Wert	0,69
schnelle Clearance-Komponente	0,68
langsame Clearance-Komponente	0,76

Die diagnostische Wertigkeit für die Vorhersage der funktionellen Erholung wurde mittels ROC-Analyse weiter untersucht. Abb. 11.5 zeigt die ROC-Kurven der untersuchten 4 Parameter der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -Studie.

Die Fläche unter der ROC-Kurve charakterisiert das diagnostische Potential eines Testes. Diese Fläche war für die vier untersuchten Parameter nicht unterschiedlich (Tab. 11.5,  $p=\text{n.s.}$ ).

Ein hoher maximaler  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake war nicht in der Lage, die Funktionsbesserung akkurat vorherzusagen. Die Fläche unter der zugehörigen ROC-Kurve betrug 0,24 und war kleiner als die entsprechenden Werte der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Parameter ( $p<0,05$ ). In 14 Segmenten mit Funktionsbesserung betrug der  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake  $75,4 \pm 13,5\%$  gegenüber

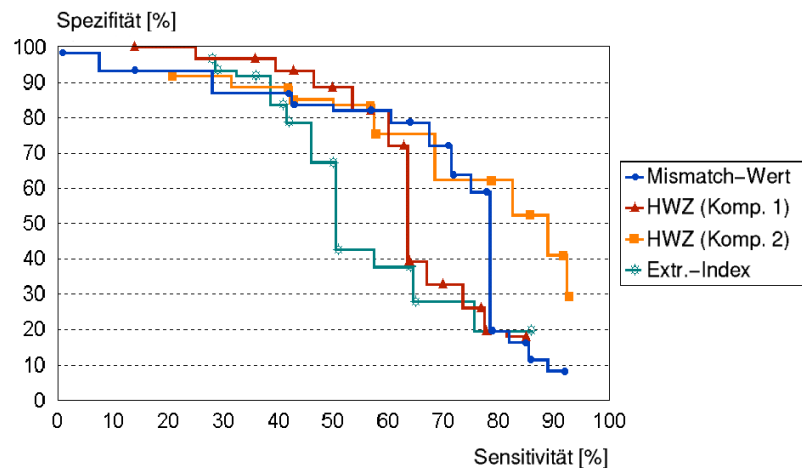


Abbildung 11.5: ROC-Kurven für die Vorhersage der Funktionsbesserung im Follow-up

87,8 ± 10,9% in 12 dysfunktionalen Segmenten ohne Funktionsbesserung ( $p < 0,05$ ).

Basierend auf dem Verlauf der ROC-Kurven wurden für die 4 Parameter der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -SPECT sinnvolle Cut-off-Werte festgelegt (Mismatch-Wert: 5 Prozentpunkte; Extraktionsindex: 0,95; schnelle Eliminationshalbwertszeit: 12 min; langsame Eliminationshalbwertszeit: 180 min). So betrug in 16 Segmenten mit Extraktions-Index unter 0,95 die Besserung des Wandbewegungs-Score  $0,5 \pm 0,7$  Punkte im Vergleich zu  $0,17 \pm 0,5$  Punkten in Segmenten mit höherem Extraktions-Index ( $p < 0,05$ ). In 18 Segmenten mit einer langsamen Halbwertszeit über 180 min verbesserte sich die Wandbewegung um  $0,44 \pm 0,51$  Punkte im Vergleich zu  $0,11 \pm 0,31$  Punkten in Segmenten mit kürzerer Halbwertszeit ( $p < 0,05$ ). Die diagnostischen Kenngrößen für die gewählten Cut-off-Werte zeigt Tab. 11.6.

**Dobutamin-Streß-Echokardiographie.** Während der niedrig dosierten Dobutamin-Stimulation war in 10 der 26 dysfunktionalen Segmente eine inotrope Reserve nachweisbar. Alle Segmente mit inotroper Reserve zeigten im Follow-up eine Erholung der Wandbewegung. In 12 von 16 Segmenten ohne inotrope Reserve konnte im Follow-up keine Funktionsbesserung festgestellt werden. Die Sensitivität der niedrig dosierten Dobutamin-Streß-Echokardiographie betrug in den dysfunktionalen Segmenten somit 71%, die Spezifität 100%, der positiv-prädiktive Wert 100% und der negativ-prädiktive Wert 75%.

Tabelle 11.6: Diagnostische Kenngrößen der untersuchten Parameter der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -SPECT für die Vorhersage der funktionellen Erholung. Der obere Tabellenteil zeigt die Zahl der Segmente mit und ohne Funktionsbesserung bei pathologischem Wert des zugehörigen diagnostischen Parameters

	Mismatch (>5%)	Ext.ind. (<0,95)	schnelle Cl. (<12 min)	langs. Cl. (>180 min)
Erholung	10/14	6/14	9/14	8/14
keine Erholung	17/61	10/61	17/61	10/61
Sensitivität	71%	43%	64%	57%
Spezifität	72%	84%	72%	84%
PPV	37%	38%	35%	44%
NPV	92%	86%	90%	89%

Ext.ind — Extraktionsindex; Cl. — Clearance (Eliminationshalbwertszeit)

## 11.4 Diskussion

In den meisten klinischen Studien nach Myokardinfarkt wurde  $^{123}\text{I}$ -BMIPP als radioaktiv markierte Fettsäure verwendet. Die SPECT mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA wurde bezüglich ihrer Genauigkeit für die Vorhersage der Funktionsbesserung nach Infarkt mit Reperfusion bislang nicht evaluiert. In dieser Studie wurden Patienten nach Infarkt und effektiver Reperfusion mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA untersucht. Neben der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion wurde auch die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik mittels dynamischer SPECT registriert. Segmente mit Funktionsbesserung während des Follow-up waren durch eine Reduktion der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion und ein Mismatch von  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{201}\text{Tl}$  charakterisiert. Gleichzeitig war in diesen Segmenten die Eliminationshalbwertszeit der schnellen Clearance-Komponente verkürzt und die der langsamen verzögert.

### 11.4.1 Bisherige Studien mit $^{123}\text{I}$ -BMIPP und $^{123}\text{I}$ -IPPA

Tamaki et al. [392] führten bei 28 Postinfarkt-Patienten SPECT-Untersuchungen mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{201}\text{Tl}$  durch, das Intervall zwischen Infarkt und Szintigraphie lag zwischen 10 Tagen und 8 Jahren. In 75% der Segmente waren  $^{123}\text{I}$ -BMIPP- und  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake vergleichbar, in 25% der Segmente war der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake im Vergleich zu  $^{201}\text{Tl}$  erniedrigt. Der Anteil diskordanter Segmente war bei den jüngeren Infarkten (jünger als 4 Wochen) größer als bei den älteren (59% vs. 31%;  $p < 0,01$ ).

Franken et al. [97] untersuchten die Aktivitätsverteilung von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

MIBI bei 22 Patienten 4–10 Tage nach akutem Infarkt und erfolgreicher Reperfusion mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI sowie der Dobutamin-Echokardiographie. Drei Befundkonstellationen konnten abgegrenzt werden: (1) bei normalem  $^{123}\text{I}$ -BMIPP- und normalem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Uptake war die Wandbewegung normal, (2) bei erniedrigtem  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (Mismatch) war die Wandbewegung normal oder es ließ sich eine inotrope Reserve nachweisen und (3) bei gleichermaßen reduziertem  $^{123}\text{I}$ -BMIPP- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Uptake (Match) war die Wandbewegung gestört und eine inotrope Reserve war nicht auslösbar. Aufgrund ihrer Ergebnisse vermuteten die Autoren, daß Segmente mit Infarktnarben durch ein Match und hibernierendes Myokard / myokardiales stunning durch ein Mismatch charakterisiert sind. Der positiv prädiktive Werte für die Vorhersage einer funktionellen Erholung in Segmenten mit Mismatch betrug 79%. Demgegenüber verbesserte sich die Wandbewegung in Segmenten mit Match nicht (positiv prädiktiver Wert für die fehlende Funktionsbesserung: 100%). In einer weiteren Studie mit 18 Patienten nach Infarkt fanden die gleichen Autoren [96] ähnliche Ergebnisse. Auch in dieser Untersuchung bestand eine signifikante Beziehung zwischen der Funktionsbesserung nach Revaskularisation und dem relativen Uptake von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Die funktionelle Erholung konnte durch klinische Daten, den Typ der Reperfusionstherapie oder Befunde der Koronarangiographie nicht vorhergesagt werden.

Vergleichbare Befunde wurden auch von anderen Autoren beschrieben. De Geeter et al. [61] untersuchten 26 Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Myokardinfarkt und fanden ein  $^{123}\text{I}$ -BMIPP/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Mismatch in 197 reperfundierten Myokardsegmenten. Dendale et al. [68] beschrieben bei 15 Patienten in der Frühphase nach Infarkt eine Korrelation zwischen MR-tomographisch bestimmter kontraktile Reserve und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Mismatch ( $p < 0,002$ ). Die Wanddickenzunahme in der niedrig dosierten Dobutamin-Echokardiographie korrelierte mit dem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Uptake, nicht aber mit der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Verteilung. In einer Untersuchung an 23 Patienten nach akutem Infarkt mit direkter Angioplastie fanden Fujiwara et al. [102] eine Korrelation zwischen Funktionsbesserung und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Mismatch. Yamagishi et al. [428] beschrieben bei 46 Patienten, die innerhalb von 6 Wochen nach Infarkt untersucht wurden, ebenfalls eine Korrelation des  $^{123}\text{I}$ -BMIPP Mismatch mit anderen Vitalitätsparametern.

Nakata et al. [267] untersuchten 32 Patienten innerhalb von 3 Wochen nach Myokardinfarkt mit nachfolgender PTCA. Bei allen Patienten erfolgten Ruheuntersuchungen (SPECT) mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{201}\text{Tl}$ . Zwanzig der 32 Patienten klagten vor dem In-

farkt über Angina pectoris (A.p.), bei den übrigen 12 Patienten war der Infarkt das erste Symptom der KHK. In der Gruppe mit präinfarzieller A.p. war der  $^{201}\text{Tl}$ -Defekt kleiner als in der Gruppe ohne A.p., der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Defekt war in beiden Gruppen vergleichbar. Bedingt durch die unterschiedliche Defektgröße in der  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT zeigten Patienten mit präinfarzieller A.p. ein größeres Perfusions-Metabolismus-Mismatch. Das Ausmaß des Perfusions-Metabolismus-Mismatch korrelierte mit der Funktionsbesserung im Follow-up.

Kobayashi et al. [182] untersuchten 45 Patienten mit akutem koronaren Syndrom, davon 30 Patienten mit instabiler Angina pectoris und 15 Patienten nach akutem Infarkt. Bei allen Patienten erfolgten eine dynamische  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-SPECT (5 Akquisitionen von jeweils 3 min) 3–6 Tage nach Krankenhausaufnahme und eine  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT 2–7 Tage später. Es ergab sich in beiden Patientengruppen eine exzellente Übereinstimmung zwischen der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Verteilung in den frühen Aufnahmen (2–5 min p.i.) und dem  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake ( $\kappa=0,823$ ). In den späten  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Aufnahmen (30 min p.i.) war die Übereinstimmung mit  $^{201}\text{Tl}$  schlechter, bei 35 der 45 Patienten zeigte sich ein Mismatch, wobei der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake generell niedriger war als der  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake. Kobayashi et al. folgerten, daß die initiale  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Verteilung die Perfusion widerspiegelt, während die späte Verteilung dem Myokardstoffwechsel entspricht.

Hansen et al. [134] untersuchten 23 KHK-Patienten, die elektiv einer Revaskularisation (PTCA, Bypass-Operation) zugeführt wurden. Vor Revaskularisation erfolgte eine dynamische  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT mit Akquisitionen 4, 12, 20, 28 und 36 min nach Injektion. Die Eliminationskinetik wurde durch eine monoexponentielle Approximation beschrieben und als parametrisches Bull's eye dargestellt. Zur Beurteilung der Wandbewegung erfolgte eine Radionuklidventrikulographie vor und nach Revaskularisation. Die beste Korrelation mit der nach Revaskularisation resultierenden LVEF ergab sich für die Defektgröße in der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-SPECT, definiert als Uptake unter 50% ( $p<0,001$ ). Bei Patienten mit Besserung der linksventrikulären Funktion nach Revaskularisation korrelierte die Menge an Myokard mit mittelgradig verlangsamter  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Elimination mit dem postinterventionellen LVEF-Anstieg.

#### 11.4.2 Kinetik von $^{123}\text{I}$ -IPPA bei Patienten nach Infarkt

Alterationen der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Kinetik in vitalen, reversibel funktionsgestörten Segmenten (stunning) des linken Ventrikels betrafen sowohl die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion aus dem Blut, als auch den intrazellulären  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Metabolismus.



**$^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion.** Segmente mit Funktionsbesserung während des Follow-up waren im Vergleich mit  $^{201}\text{Tl}$  durch einen verminderten  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake charakterisiert (Mismatch). Dieses Mismatch entsprach pathophysiologisch allerdings nicht den nach Injektion von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP beschriebenen Befunden (s.o.). SPECT-Aufnahmen nach  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Injektion werden typischerweise 20–30 min p.i. angefertigt. Die Aktivitätsverteilung zu diesem Zeitpunkt wird einerseits durch die initiale Extraktion, andererseits durch die zwischenzeitliche Rückdiffusion von nicht-metabolisiertem Tracer und den Abstrom von Stoffwechselprodukten bestimmt. Das in den o.g. Studien beobachtete Mismatch zwischen  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{201}\text{Tl}$  bzw.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI darf somit nicht ohne weiteres mit einer verminderten Fettsäure-Extraktion gleichgesetzt werden. Detaillierte klinische Studien zur Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP in reversibel funktionsgestörten Segmenten fehlen.

In dieser Untersuchung konnte das Mismatch zwischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA und  $^{201}\text{Tl}$  auf die verminderte Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA in den reversibel funktionsgestörten Segmenten zurückgeführt werden. Der im Vergleich mit  $^{201}\text{Tl}$  reduzierte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake entspricht den Befunden am isolierten Rattenherz (s. Kapitel 9).

In 17 Segmenten bestand ein  $^{123}\text{I}$ -IPPA /  $^{201}\text{Tl}$ -Mismatch, ohne daß sich die Wandbewegung während des Follow-up erholte. Die Ursache für diese verhältnismäßig große Zahl könnte in einer unterschiedlich schnellen Normalisierung von Wandbewegung und Fettsäurestoffwechsel in den reperfundierten Segmenten liegen, wie sie auch am isolierten Rattenherz (Kapitel 9) beobachtet wurde. Basierend auf den Ergebnissen ihrer klinischen Studie mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP vermuteten auch Franken et al. [97], daß die Erholung der Wandbewegung vor der Normalisierung des Stoffwechsels abgeschlossen ist. Berichte über detaillierte klinische Studien zu dieser Problematik finden sich im Schrifttum bislang nicht (s. klinische Studie in Kapitel 12).

Eine erniedrigte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion fand sich in Übereinstimmung mit früheren Studien in Segmenten mit belastungsinduzierter Ischämie [337] [411] [423]. Ebenso war in Segmenten mit paradoxer Redistribution die  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion reduziert. Untersuchungen zum Fettsäurestoffwechsel bei paradoxer Redistribution gibt es bislang nicht.

Die pathophysiologische Basis der paradoxen Redistribution ist ungeklärt. In verschiedenen Studien wurde vermutet, daß Segmente mit paradoxer Redistribution sowohl vitales als auch nicht-vitales Myokard enthalten ("nicht-transmurale Narbe") [103] [231] [377] [417]. Die Wandbewegung in diesen Segmenten war gestört [286] [289],



zeigte aber ein gewisses Potential für eine funktionelle Erholung [395]. Bei Patienten nach Infarkt bzw. nach Revaskularisation war der Nachweis einer paradoxen Redistribution mit einem offenen (nicht verschlossenen) Versorgungsgefäß assoziiert [417]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, daß Segmente, in denen nach Infarkt eine paradoxe Redistribution nachgewiesen werden kann, eine Alteration des Energiestoffwechsels aufweisen. Die klinische Bedeutung dieses Befundes bleibt allerdings unklar.

**<sup>123</sup>I-IPPA-Metabolismus.** In vitalen, reversibel funktionsgestörten Segmenten war die schnelle Komponente der <sup>123</sup>I-IPPA-Clearance beschleunigt. Diese Komponente gilt als Maß der  $\beta$ -Oxidation [322] [347]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sprechen demnach primär für eine Beschleunigung der  $\beta$ -Oxidation in "stunned myocardium". In der Tat konnte auch in (wenigen) anderen Studien eine partielle Entkopplung der Atmungskette in "stunned myocardium" mit bevorzugter Oxidation von Fettsäuren belegt werden [149] [209]. Die Mehrzahl der Untersuchungen, insbesondere auch die PET-Studien mit <sup>11</sup>C-Palmitat, berichten aber übereinstimmend über eine Verminderung der  $\beta$ -Oxidation in der Reperfusionsphase (s. Abschnitt 3.2, S. 35). Als alternative Erklärungsvariante für die Beschleunigung der schnellen Clearance-Komponente in dieser Studie ist denkbar, daß in den reversibel funktionsgestörten Segmenten <sup>123</sup>I-IPPA nach der initialen zellulären Aufnahme unverstoffwechselt wieder in das Blut zurückdiffundiert und dadurch zu einem beschleunigten Abfall der myokardialen Aktivitätskonzentration in der Frühphase nach Injektion beiträgt (analog der für <sup>123</sup>I-BMIPP beschriebenen Rückdiffusion). Daten zur Rückdiffusion von nicht-metabolisiertem <sup>123</sup>I-IPPA in unterschiedlichen pathophysiologischen Situationen gibt es nicht.

Die Verzögerung der langsamen <sup>123</sup>I-IPPA-Clearance-Komponente in vitalen, reversibel funktionsgestörten Segmenten spiegelt — in Übereinstimmung mit den Literaturdaten (s. Abschnitt 3.3, S. 39) — die gesteigerte Integration und den verzögerten Umsatz von langkettigen Fettsäuren in den intrazellulären Lipid-Pools wieder.

Die schnelle und die langsame <sup>123</sup>I-IPPA-Clearance korrelierten nicht miteinander. Dies weist darauf hin, daß die beiden in dieser Untersuchung bestimmten Clearance-Komponenten unterschiedliche Parameter des Fettsäurestoffwechsels widerspiegeln.

### 11.4.3 Diagnostische Genauigkeit

Alle untersuchten Parameter der kombinierten  $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ -IPPA-Studie wiesen in der ROC-Analyse eine vergleichbare Genauigkeit für die Identifizierung von Segmenten mit Funktionsbesserung im Follow-up auf. Im direkten Vergleich mit den übrigen Parametern war der Extraktionsindex für diesen Zweck allerdings am wenigsten geeignet, da er bei ausreichender Spezifität nur eine inakzeptabel niedrige Sensitivität aufwies. Durch alleinige Analyse des  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake war eine Vorhersage der Funktionsbesserung nicht möglich. Das geringe diagnostische Potential des  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake ist in diesem Zusammenhang nicht überraschend, da in dieser Studie alle Segmente vital waren und von  $^{201}\text{Tl}$  eine effektive Stratifizierung in einer Gruppe mit ausschließlich vitalen Segmenten nicht erwartet werden kann.

Bei den gewählten Cut-off-Werten besaßen alle Parameter der kombinierten  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -Studie einen hohen negativ prädiktiven Wert (NPV) für die Vorhersage der funktionellen Erholung bei deutlich niedrigerem positiv prädiktivem Wert (PPV). So war der Nachweis eines  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{201}\text{Tl}$ -Mismatch kein "sicherer" Hinweis auf eine Funktionsbesserung im Follow-up. Umgekehrt war aber bei Fehlen eines Mismatch eine Funktionsbesserung im Follow-up unwahrscheinlich. Die Ursache für die niedrigen PPV mag darin liegen, daß eine Störung des Fettsäurestoffwechsels in unterschiedlichen pathophysiologischen Situationen auftritt (z.B. auch bei Belastungsischämie) und somit kein spezifisches Zeichen für myokardiales stunning darstellt.

Theoretisch wäre die Analyse der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Eliminationskinetik ausreichend für die Erkennung metabolisch kompromittierten, reversibel funktionsgestörten Myokards. Der diagnostische Wert der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Eliminationshalbwertszeiten wird allerdings durch die große Standardabweichung mit weiter Überlappung von normalen und pathologischen Werten beeinträchtigt. Aus dergleichen Gründen konstatierten auch Wieler et al. [423], daß die Bestimmung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Eliminationshalbwertszeiten nicht zur Abgrenzung einzelner Krankheitsbilder beiträgt. In der klinischen Situation wird ohnehin in den meisten Fällen zusätzlich zur Fettsäure-SPECT auch eine Untersuchung der myokardialen Vitalität erfolgen, so daß sich der Mismatch-Wert als diagnostischer Parameter anbietet. Im Vergleich mit  $^{123}\text{I}$ -BMIPP zeigte sich, daß der potentielle Vorteil von  $^{123}\text{I}$ -IPPA, durch die Metabolisierung einen direkten Parameter für den Fettsäure-Turnover zu liefern, nicht in einen diagnostischen Vorteil umgesetzt werden konnte.

Im Vergleich mit den szintigraphischen Parametern zeigte die Echokardiographie mit niedrig dosierter Dobutamin Stimulation eine höhere diagnostische Genauigkeit für die

Vorhersage einer funktionellen Erholung. Einschränkend ist aber zu bemerken, daß die im Follow-up als Referenzmethode verwendete Ruhe-Echokardiographie methodisch nicht vollständig unabhängig von der primär genutzten Streß-Echokardiographie mit niedrig dosierter Dobutamin-Stimulation war. Es bleibt abzuwarten, ob das gute Ergebnis dieser Studie mit einer vollständig unabhängigen Referenzmethode oder bei Patienten mit weiter fortgeschrittener KHK reproduziert werden kann. In der o.e. Studie von Franken et al. [96] war die Dobutamin Streß-Echokardiographie der kombinierten  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi/ $^{123}\text{I}$ -BMIPP-SPECT unterlegen.

#### 11.4.4 Limitationen

Die Akquisitionszeit des dynamischen SPECT-Protokolls war ein Kompromiß zwischen der Forderung nach ausreichender Count-Statistik und schneller Bildgebungsfrequenz (zur exakten Bestimmung beider Clearance-Komponenten). Die prinzipielle Durchführbarkeit der dynamischen SPECT mit einem akzeptablen Fehler wurde vor den Patientenuntersuchungen durch Computersimulationen bestätigt (s. Kapitel 10). Die in dieser Studie berechneten Halbwertszeiten der schnellen und langsamen Clearance-Komponente in normalem Myokard lagen in dergleichen Größenordnung wie publizierte Werte [76] [413].

Für die Bestimmung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion muß der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake für den Blutfluß korrigiert werden [177] [221] [411]. Dafür wurden in dieser Studie Daten der  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT verwendet. Allerdings stand für die meisten Patienten eine separate  $^{201}\text{Tl}$ -Ruheuntersuchung nicht zur Verfügung und die Reinjektionsaufnahme wurde für diesen Zweck verwendet. Auch wenn die Reinjektionsaufnahme in den meisten Fällen die Ruheperfusion darstellen sollte, könnten sich doch im Einzelfall Abweichungen ergeben und die Resultate dieser Studie verfälscht haben.

Das Zeitintervall zwischen Infarkt/Reperfusion und SPECT war relativ lang und das Follow-up relativ kurz. Dementsprechend war das initiale Ausmaß an myokardialen stunning wahrscheinlich größer als hier dokumentiert. Es ist möglich, daß einige dysfunktionale Segmente eine funktionelle Erholung zu einem späteren Zeitpunkt gezeigt hätten. Ziel der Studie war aber nicht die Dokumentation des gesamten Ausmaßes an myokardialen stunning, sondern die metabolische Charakterisierung von vitalen, reversibel funktionsgestörten Segmenten.

# 12

## Myokardiales stunning 2

### 12.1 Einleitung

In Kapitel 11 konnte gezeigt werden, daß myokardiales stunning im klinischen Patientenkollektiv durch eine verminderte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion charakterisiert ist. Die zeitliche Beziehung zwischen Erholung der Wandbewegung und Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels blieb aber unklar. Aus den Untersuchungen am isolierten Ratteherz (Kapitel 9) ist zu vermuten, daß die Wandbewegungserholung der Normalisierung der Fettsäureextraktion zeitlich vorausgeht. Ziel dieser Untersuchung war, die zeitliche Beziehung dieser beiden Parameter bei koronarkranken Patienten näher zu charakterisieren. Dazu wurden Patienten nach akutem Myokardinfarkt und erfolgreicher interventioneller Revaskularisation innerhalb der ersten 6 postinfarziellen Monate mehrfach echokardiographisch und szintigraphisch untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß nach Infarkt zunächst eine Erholung der Wandbewegung auftritt und die Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels zeitlich nachfolgt.

### 12.2 Methodik

#### 12.2.1 Patienten

Es wurden 17 Patienten (12 Männer, 5 Frauen, mittleres Alter:  $58 \pm 13$  Jahre) eingeschlossen, die nach akutem Myokardinfarkt der Klinik für Kardiologie der Charité

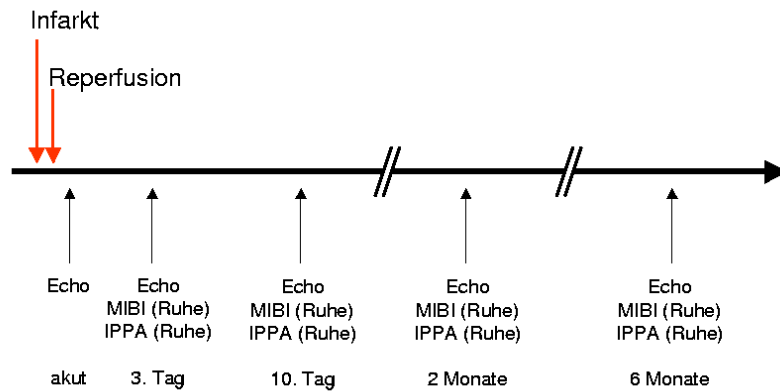


Abbildung 12.1: Schema des Studienablaufs

zugewiesen wurden und bei denen in der Akutphase eine Revaskularisation des Infarktgefäßes erfolgte. Die Infarktdiagnose beruhte bei allen Patienten auf Symptomatik, EKG- und (ggf.) Enzymveränderungen und wurde angiographisch bestätigt. Das Zeitintervall zwischen Beginn der Symptome und Rekanalisation des Infarktgefäßes betrug zwischen 30 Minuten und 16 Stunden (Median: 6 Stunden). Patienten mit Diabetes mellitus wurden ausgeschlossen.

### 12.2.2 Studienprotokoll

Bei allen Patienten erfolgte unmittelbar nach Revaskularisation eine Echokardiographie in Ruhe zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität. Verlaufskontrollen der Echokardiographie und SPECT–Untersuchungen mit  $^{99m}\text{Tc}$ –Sestamibi und  $^{123}\text{I}$ –IPPA erfolgten 3 Tage, 10 Tage, 60 Tage (2 Monate) und 6 Monate nach Infarkt. Abb. 12.1 zeigt den Studienablauf in schematischer Form.

**Koronarangiographie, Revaskularisation.** Die Koronarangiographie erfolgte als Akut-Intervention entsprechend der Judkins-Technik. Bei allen Patienten konnte ein TIMI-3-Fluß nach Rekanalisation des Infarktgefäßes erreicht werden. Dazu erfolgte bei 12 Patienten eine Stentimplantation und bei 4 eine Ballon-Angioplastie.

**Szintigraphische Untersuchungen.** Alle Patienten wurden nach mindestens 12stündigem Fasten untersucht. Zunächst erfolgte am liegenden Patienten die Injektion von 350 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi mit SPECT-Akquisition etwa 30 min später zur Bestim-

mung der Ruheperfusion. Unmittelbar nach Beendigung der Akquisition wurden 200 MBq  $^{123}\text{I}$ -IPPA injiziert, die SPECT-Akquisition wurde 3 min nach Injektion gestartet.

Alle SPECT-Untersuchungen wurden an einer Sophy DST Doppelkopf-Gammakamera in Rückenlage des Patienten durchgeführt. Die Datenakquisition erfolgte auf einer zirkulären Kreisbahn über  $180^\circ$  von RAO  $45^\circ$  bis LPO  $45^\circ$ , die resultierenden 30 Einzelbilder wurden in einer  $64 \times 64$ -Matrix gespeichert. Für die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Studien lag ein 15%iges Energiefenster um den Photopeak von 140 keV, die Akquisitionsdauer betrug 20 s/Einzelbild. Für  $^{123}\text{I}$ -IPPA lag ein 10%iges Energiefenster um den Peak von 159 keV bei einer Akquisitionsdauer von 10 s/Einzelbild. Die Streustrahlung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in das  $^{123}\text{I}$ -Fenster wurde vor Beginn der Studie am Phantom untersucht und lag für die verwendeten Aktivitätsdosen unter 5% der registrierten  $^{123}\text{I}$ -Aktivität. Zur Korrektur für diesen Streustrahlenanteil wurde unmittelbar vor  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Injektion eine SPECT akquiriert, bei der das Energiefenster auf den  $^{123}\text{I}$ -Peak zentriert war (Streustrahlenmessung). Die Werte jeder darauf folgenden  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Akquisition wurden für den in der Streustrahlenmessung registrierten Wert korrigiert.

Ausgehend von den Rohdaten wurden durch gefilterte Rückprojektion transversale, sagittale und koronale Schnittebenen rekonstruiert (Hanning-Filter). Für die quantitative Auswertung wurde daraus unter Verwendung der Technik der zirkumferentiellen Profile [32] ein Polardiagramm berechnet. Basierend auf dem Polardiagramm wurde die myokardiale Aktivität von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi und  $^{123}\text{I}$ -IPPA in 13 linksventrikulären Segmenten registriert. Der maximalen segmentalen Aktivität wurde ein Wert von 100% zugewiesen, die Aktivität in den übrigen Segmenten wurde auf diesen Wert normiert. Die ermittelten Werte wurden für die weitere Auswertung direkt verwendet, ein Vergleich mit einem Referenzkollektiv Herzgesunder erfolgte nicht.

Für die Charakterisierung des Uptake von  $^{123}\text{I}$ -IPPA im zeitlichen Verlauf wurde bei jedem Patienten ein repräsentatives Segment (Indexsegment) ausgewählt, das bei erhaltener Vitalität innerhalb des Infarktareals lag. In diesem Segment wurde der Mismatch-Wert als numerische Differenz zwischen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi- und  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake für alle 4 SPECT-Studien bestimmt. Positive Mismatch-Werte bedeuteten dabei einen im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi niedrigeren  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake.

**Echokardiographie.** Die Echokardiographie erfolgte bei allen Patienten als Ruheuntersuchung wie oben beschrieben (Kapitel 11.2.2). Für die Beurteilung der Wandbewegung im zeitlichen Verlauf wurden die Wandbewegungs-Scores der von Infarkt

betroffenen Segmente addiert. Eine stabile (komplette) Erholung der Wandbewegung wurde angenommen, wenn sich entweder die Wandbewegung im betroffenen Areal komplett normalisiert hatte oder in der (den) nachfolgenden Echokardiographie(n) keine weitere Verbesserung der Wandbewegung registriert werden konnte.

### 12.2.3 Statistik

Die Darstellung aller Werte erfolgte (sofern nicht anders angegeben) als arithmetisches Mittel  $\pm$  1 Standardabweichung.

## 12.3 Ergebnisse

Bei 13 (76%) von insgesamt 17 inkludierten Patienten wurde eine Erholung der Wandbewegung im Infarktareal während des Follow-up registriert (11 Männer, 2 Frauen). Bei 7 der 13 Patienten war der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake im Infarktareal in wenigstens einer der 4 SPECT-Untersuchungen um mindestens 10 Prozentpunkte niedriger als der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Uptake. Bei einem Patienten mit visuell erkennbarem Mismatch betrug der maximale Unterschied zwischen  $^{123}\text{I}$ -IPPA- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Uptake in der quantitativen Auswertung knapp 9 Prozentpunkte. Bei den übrigen 6 Patienten konnte visuell kein Mismatch erkannt werden und der Mismatchwert war kleiner als 5 Prozentpunkte. Insgesamt konnte somit eine verminderte  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion bei 8 der 13 Patienten (62%) festgestellt werden. Für die Charakterisierung der zeitlichen Beziehung von Wandbewegungserholung und Normalisierung des  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake wurden lediglich diese 8 Patienten ausgewertet. Dabei handelte es sich um 7 Männer und 1 Frau mit einer mittleren LVEF von  $54 \pm 15\%$ . Betroffenes Infarktgefäß war der RIVA bei 4 Patienten, der RCX bei 2 und die RCA bei 2. Jeweils 4 Patienten litten an einer koronaren 1- und 2-Gefäß-Erkrankung.

Mit einer Ausnahme trat bei allen Patienten die Erholung der Wandbewegung vor der Normalisierung der Fettsäureextraktion auf. Abb. 12.2 zeigt die Zahl der Patienten, die zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ein Mismatch (visuell erkennbar und Mismatch-Wert  $> 5\%$ ) bzw. eine inkomplette Wandbewegungserholung aufwiesen.

Tab. 12.1 und Abb. 12.3 fassen die mittleren Mismatch-Werte und die Wandbewegungs-Scores der 8 Patienten zu den 4 Untersuchungszeitpunkten zusammen. Es ist

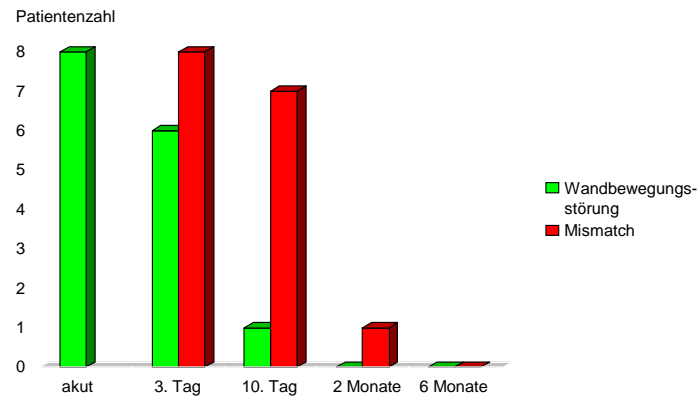


Abbildung 12.2: Zahl der Patienten, die zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten ein Mismatch bzw. eine inkomplette Erholung der Wandbewegung aufwiesen. Es ist ersichtlich, daß die Normalisierung der Wandbewegung eher erfolgt als die Normalisierung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion

Tabelle 12.1: Mittlere Mismatch-Werte und Wandbewegungs-Scores ( $\pm 1$  Standardabweichung) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte

Untersuchungszeitpunkt	Mismatch-Wert	Wandbewegungs-Score
Infarkt		$7,3 \pm 4,5$
3 Tage	$9,4 \pm 8,0$	$4,3 \pm 5,8$
10 Tage	$12,4 \pm 7,0$	$3,9 \pm 6,1$
2 Monate	$0,5 \pm 5,8$	$2,6 \pm 4,0$
6 Monate	$-1,5 \pm 7,8$	$2,2 \pm 4,0$

ersichtlich, daß die Erholung der Wandbewegung der Normalisierung der Fettsäureextraktion zeitlich voraus geht. Das Maximum des Mismatch-Wertes wurde 1–2 Wochen nach dem Infarkt erreicht. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die Wandbewegung bereits weitgehend normalisiert. Ein Patientenbeispiel zeigt Abb. 12.4.

## 12.4 Diskussion

Die zeitliche Beziehung zwischen Erholung der Wandbewegung und Normalisierung des Energiestoffwechsels in “stunned myocardium” wurde bislang nicht eingehend untersucht. In den meisten Studien wurde davon ausgegangen, daß die Erholung beider



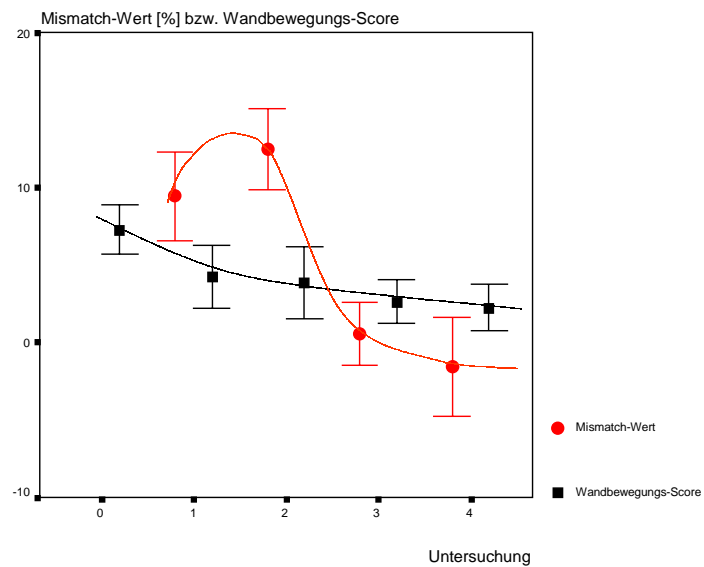


Abbildung 12.3: Mittlere Mismatch–Werte und Wandbewegungs–Scores ( $\pm 1$  Standardabweichung des Mittelwerts) für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte. Die Erholung der Wandbewegung geht der Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels zeitlich voraus. Das Mismatch erreicht seine maximale Ausprägung erst 1–2 Wochen nach Infarkt

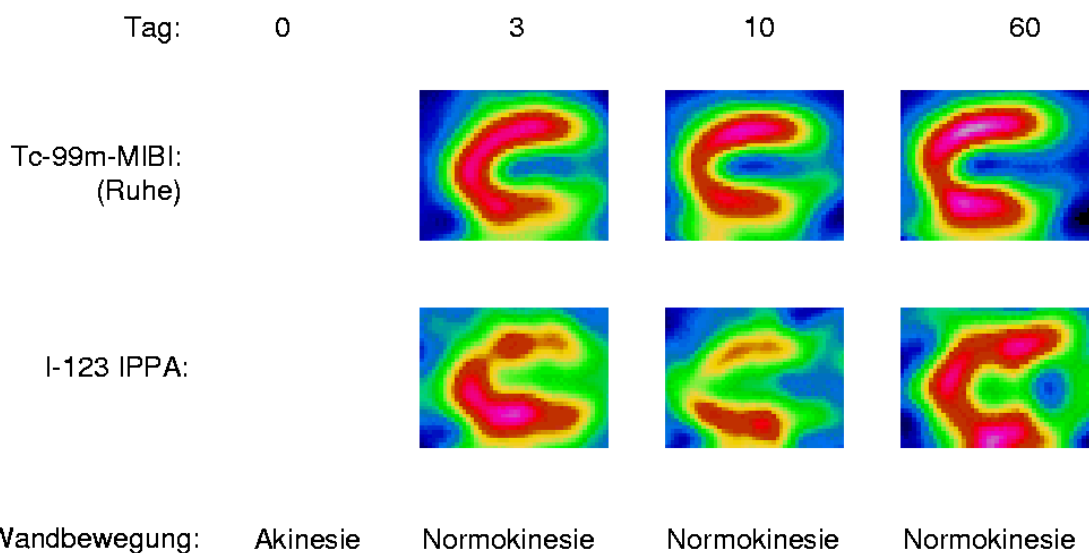


Abbildung 12.4: Patientenbeispiel. 45-jähriger Mann nach Vorderwandinfarkt mit Akut–Revaskularisation des RIVA. Die Wandbewegung normalisierte sich innerhalb der ersten 3 postinfarziellen Tage. Eine normale  $^{123}\text{I}$ -IPPA–Extraktion konnte im Infarktareal erst nach 2 Monaten nachgewiesen werden, der Mismatch–Wert erreichte seine maximale Ausprägung nach 10 Tagen

Parameter zeitlich parallel erfolgt. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie zeigen aber, daß die Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels der Wandbewegungserholung zeitlich nachfolgt.

In verschiedenen Studien wurde der Fettsäurestoffwechsel bei KHK-Patienten nach Revaskularisation untersucht. Dabei handelt es sich einerseits um Patienten, die bei bekannter KHK einer elektiven Revaskularisation zugeführt wurden, und andererseits um Patienten nach Myokardinfarkt. Keine dieser Studien fokussiert aber direkt auf die zeitliche Beziehung von Wandbewegungserholung und Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels.

Matsunari et al. [238] berichteten über SPECT-Untersuchungen mit  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP bei einem Patienten vor und 4 Monate nach PTCA. Der  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake war vor PTCA reduziert und normalisierte sich nach Revaskularisation. Shimonagata et al. [366] untersuchten 11 Patienten, bei denen segmentale Wandbewegungsstörungen mit einer hochgradigen Stenose (mindestens 90%) des versorgenden Gefäßes assoziiert waren, vor und einen Monat nach PTCA. In der initialen Untersuchung waren die  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Defekte größer als die  $^{201}\text{Tl}$ -Defekte (Mismatch). Nach Revaskularisation erholte sich die Wandbewegung und die Defektgröße nahm ab. Es blieb aber ein Mismatch von  $^{123}\text{I}$ -BMIPP und  $^{201}\text{Tl}$  bestehen. Die pathophysiologische Ursache der Wandbewegungsstörung (repetitives stunning vs. "hibernation") ist allerdings unklar.

Ito et al. [156] untersuchten 37 Patienten, bei denen nach Myokardinfarkt die Reperfusion des Infarktgefäßes innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptome erfolgte. SPECT-Untersuchungen mit  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{123}\text{I}$ -BMIPP wurden 3 Tage und 30 Tage nach dem Infarkt durchgeführt. Bei 32 Patienten bestand ein Mismatch ( $^{123}\text{I}$ -BMIPP <  $^{201}\text{Tl}$ ). Dieses Mismatch war am 3. postinfarziellen Tag ausgeprägter als in der Follow-up-Untersuchung. Alle Segmente mit Mismatch zeigten eine Besserung der Wandbewegung im Verlauf. De Geeter et al. [61] untersuchten 26 Patienten innerhalb von 2 Wochen nach Infarkt. Ein im Vergleich mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI reduzierter  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake fand sich bevorzugt in reperfundierten Segmenten. Franken et al. [97] untersuchten 22 Patienten nach subakutem Infarkt. Segmente mit niedrigerer  $^{123}\text{I}$ -BMIPP- als  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Speicherung (Mismatch) wiesen entweder eine inotrope Reserve bei Dobutamin-Stimulation oder eine normale Wandbewegung auf. Der positive prädiktive Wert für die Vorhersage der Wandbewegungsbesserung in den Mismatch-Segmenten betrug 79%. Aufgrund ihrer Ergebnisse vermuteten Franken et al., daß sich die Wandbewegung vor dem Fettsäuremetabolismus normalisiert.

In dieser Studie konnte eine zeitliche Dissoziation von Wandbewegungserholung und Normalisierung der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Extraktion direkt belegt werden. Das Ausmaß dieser Dissoziation war größer als aufgrund der Experimente am isolierten Rattenherz (Kapitel 9) zu erwarten war. Vermutlich beeinflussen Intensität und Dauer des Ischämieereizes den Grad der Dissoziation.

Die Ursache der verzögerten Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels ist unklar. Aus teleologischer Sicht hat die Wiederherstellung der kontraktilen Funktion Vorrang vor der Normalisierung des Energiestoffwechsels. Eine bevorzugte Nutzung von Glukose ist zudem mit einem Sauerstoff-sparenden Effekt verbunden. Auch in Segmenten mit Belastungsischämie wurde eine länger anhaltende Reduktion des Fettsäuremetabolismus registriert und als "Memory-Effekt" beschrieben.

In dieser Studie war ein  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Mismatch bei 62% der Patienten mit "stunned myocardium" nachweisbar. Es bleibt unklar, warum bei den übrigen Patienten trotz Wandbewegungserholung im Follow-up kein Mismatch auftrat. Faktoren mit potentielltem Einfluß auf den Fettsäuremetabolismus sind individuelle Unterschiede im Substratangebot (z.B. bei Fettstoffwechselstörung) und in der Insulinsensitivität. Es ist spekulativ, ob Unterschieden im Verwertungsmuster einzelner Energiesubstrate bei KHK eine prognostische Bedeutung zukommt.

**Limitationen.** In dieser Studie erfolgten lediglich 4 Untersuchungen während des 6monatigen Follow-up. Dementsprechend ist die zeitliche Auflösung der beobachteten Veränderungen niedrig und schnellere Veränderungen im Energiestoffwechsel können unentdeckt geblieben sein.

Die erste SPECT erfolgte 3 Tage nach Infarkt und es wurden lediglich Patienten ausgewählt, die in dieser oder einer darauffolgenden SPECT ein  $^{123}\text{I}$ -IPPA/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Mismatch aufwiesen. Es ist möglich, daß bei den nicht ausgewählten Patienten ein Mismatch unmittelbar nach Infarkt vorlag, daß sich bis zur ersten Untersuchung am 3. postinfarziellen Tag bereits zurückgebildet hatte.

Für die quantitative Auswertung wurden der  $^{123}\text{I}$ -IPPA- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Uptake eines repräsentativen Infarktsegments in Prozent (bezogen auf das jeweilige Segment mit dem höchsten Uptake) ermittelt. Dieser Wert wird durch die  $^{123}\text{I}$ -IPPA- und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Aufnahme im Referenzsegment beeinflusst. Ein reduzierter  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake im Infarktareal kann somit einerseits durch eine reduzierte Fettsäureextraktion im Infarktareal, andererseits aber auch durch eine Steigerung der Fettsäureextraktion im

nicht betroffenen Myokard verursacht sein. Beide Effekte können in dieser Studie nicht voneinander unterschieden werden.

# 13

## Chronisch dysfunktionales, vitales Myokard

### 13.1 Einleitung

Die Pathophysiologie chronisch dysfunktionalen, vitalen (hibernierenden) Myokards ist bislang nicht zufriedenstellend geklärt (1.4). In dieser Studie wurden akinetische, vitale Segmente bei Patienten mit chronischer KHK untersucht und einerseits die Wahrscheinlichkeit des Ischämienachweises in der Perfusions-SPECT sowie andererseits Uptake und Extraktion von  $^{123}\text{I}$ -IPPA bestimmt. Zusätzlich sollte die Genauigkeit der  $^{201}\text{Tl}$ -Ruhe-Redistributions-SPECT für die Identifizierung hibernierenden Myokards ermittelt werden. Die Ergebnisse zeigen, daß — analog zur Situation am isolierten Herz mit akuter Flußreduktion (Kapitel 7) — auch in chronisch dysfunktionalem, vitalem Myokard die Fettsäureextraktion erhalten ist. In der Perfusions-SPECT zeigte die Mehrzahl dieser Segmente keine Belastungsischämie, so daß (ausgeprägte) repetitive Ischämieereize die chronische Dysfunktion nicht erklären können.

## 13.2 Patienten und Methodik

### 13.2.1 Patienten

Es wurden 99 Patienten mit angiographisch dokumentierter KHK in diese Auswertung eingeschlossen. 39 Patienten wurden prospektiv untersucht, Einschlusskriterien waren eine bekannte koronare Mehrgefäßerkrankung und die Durchführung einer Koronarangiographie einschließlich Ventrikulographie im maximalen Abstand von 3 Wochen von der Szintigraphie. Bei diesen 39 Patienten erfolgte die Myokard-Perfusions-SPECT im Hybrid-Protokoll mit  $^{201}\text{Tl}$  (Ruhe — Redistribution) und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (Belastung). Bei 14 dieser 39 Patienten wurde ergänzend eine SPECT mit  $^{123}\text{I}$ -IPPA zur Untersuchung des Fettsäurestoffwechsels angefertigt.

In die Auswertung wurden zusätzlich alle Patienten einbezogen, bei denen zwischen 1997 und 1999 aus klinischen Gründen eine Myokard-Perfusionsszintigraphie und eine Koronarangiographie innerhalb von 3 Wochen durchgeführt worden waren und bei denen eine Dreigefäß-KHK mit reduzierter linksventrikulärer Funktion ( $\text{LVEF} < 60\%$ ) bestand. Die Myokard-Perfusions-SPECT erfolgte bei diesen 60 Patienten ebenfalls im Hybridprotokoll mit  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, im Unterschied zur prospektiv inkludierten Gruppe beschränkte sich die  $^{201}\text{Tl}$ -Untersuchung allerdings auf die Redistributionsaufnahme nach i.v.-Injektion in Ruhe.

Bei keinem der insgesamt 99 Patienten bestanden innerhalb der letzten 6 Monate vor der Myokardszintigraphie Symptome eines akuten Infarktes oder einer instabilen Angina pectoris (Ausschlusskriterien). Die prospektiv und die retrospektiv inkludierte Patientengruppe unterschieden sich lediglich bezüglich LVEF und Anzahl der betroffenen Koronargefäße, ihre Daten werden im folgenden gemeinsam dargestellt. Tabelle 13.1 faßt die Daten der Patienten zusammen.

### 13.2.2 SPECT

**SPECT-Durchführung.** Alle Patienten wurden nach mindestens 12stündigem Fasten untersucht. Nach Platzieren einer intravenösen Verweilkanüle erfolgte zunächst die Ruheuntersuchung mit  $^{201}\text{Tl}$ . Die exakte Registrierung der Ruheperfusion setzt eine Tracerinjektion in ruhiger, streßfreier Atmosphäre voraus. Dazu wurden die Patienten in einem halbdunklen Raum unter Vermeidung äußerer Stimuli gelagert. Unmittelbar

Tabelle 13.1: Daten der 99 Patienten

Geschlecht	männlich	n=72
	weiblich	n=27
Alter		64±9 Jahre
LVEF		45±17% [11–82%]
früherer Herzinfarkt (> 6 Mo. zurückliegend)	insgesamt	n=70
	Vorderwandinfarkt	n=37
	Hinterwandinfarkt	n=27
	multiple Infarkte	n= 6
Z.n. Bypass-Operation	insgesamt	n= 7
	2 Bypasses	n= 2
	3 Bypasses	n= 4
	4 Bypasses	n= 1
Z.n. PTCA/Stenting	insgesamt	n=42
	innerhalb von 30	
	Tagen vor der SPECT	n=16

vor der  $^{201}\text{Tl}$ -Injektion (75 MBq) wurden zur weiteren Perfusionsoptimierung 2 Hub Glyceroltrinitrat sublingual appliziert. Bei 39 Patienten wurden SPECT-Aufnahmen 10 min p.i. (frühe SPECT) und 3 Stunden p.i. (späte SPECT) angefertigt, bei 60 Patienten erfolgte lediglich die späte SPECT. Im Zeitraum zwischen den SPECT-Aufnahmen verblieben die Patienten in liegender Position in ruhiger, halbdunkler Atmosphäre. Die frühe SPECT galt als Abbild der myokardialen Ruheperfusion, die späte als Abbild der myokardialen Vitalität [74] [334].

Nach Beendigung der späten  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT erfolgte entweder eine Tretkurbelergometrie in halbliegender Körperposition (angestrebte Herzfrequenz:  $190 - \text{Lebensalter}$ ) oder eine pharmakologische Belastung mit 0,56 mg/kg KG Dipyridamol. Abbruchkriterien der Ergometrie waren Erschöpfung, starke Angina pectoris/Dyspnoe und höhergradige Herzrhythmusstörungen. Bei Ergometrieende bzw. 2 Minuten nach Beendigung der Dipyridamol-Injektion wurden 350 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi i.v. injiziert, die SPECT zur Registrierung der Perfusion unter Belastungsbedingungen erfolgte 90 min später.

Bei 14 Patienten wurde zusätzlich innerhalb eines Tages nach der Perfusionsuntersuchung der myokardiale Fettsäurestoffwechsel untersucht. Dem liegenden Patienten wurden dazu 200–350 MBq  $^{123}\text{I}$ -IPPA intravenös injiziert, die SPECT wurde 3 min

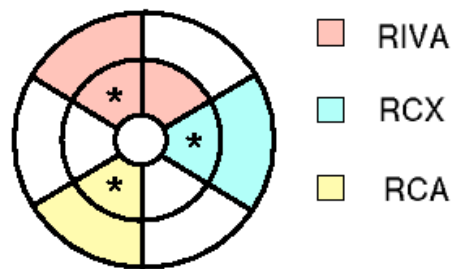


Abbildung 13.1: Analyse des Polardiagramms. Es wurden 7 von insgesamt 13 Segmenten ausgewählt, die eindeutig den Perfusionsgebieten von RIVA, RCX und RCA zugeordnet werden konnten. Die für die koronar orientierte Auswertung ausgewählten Segmente sind gekennzeichnet (\*)

p.i. gestartet.

Alle SPECT-Untersuchungen wurden an einer Sophy DST Doppelkopf-Gammakamera wie oben beschrieben durchgeführt (Kapitel 12.2.2). Für die  $^{201}\text{Tl}$ -Untersuchungen lag ein Energiefenster von 15% um die Photopeaks bei 69 und 168 keV, die Akquisitionsdauer betrug 40 s/Einzelbild.

**SPECT-Auswertung.** Nach Berechnung des Polardiagramms erfolgte die weitere Auswertung in zweierlei Weise: einerseits in Abhängigkeit von den koronaren Perfusionsgebieten (koronar orientiert), andererseits in Abhängigkeit von den szintigraphisch definierten Segmenten (szintigraphisch orientiert). Für die koronar orientierte Auswertung wurde jedem Perfusionsgebiet ein szintigraphisches Segment zugeordnet. Dieses Segment wurde so gewählt daß es sich an zentraler Position innerhalb des jeweiligen Versorgungsgebietes befand und demzufolge eine genaue und repräsentative Charakterisierung von Perfusion, Vitalität und Fettsäure-Stoffwechsel erlaubte. Für die szintigraphisch orientierte Auswertung wurden sieben Segmente in den Perfusionsgebieten von R. interventricularis anterior (RIVA), R. circumflexus (RCX) und A. coronaria dextra (RCA) ausgewählt (Abb. 13.1). Die Apex wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da sie von mehreren Koronararterien versorgt werden kann.

Als vital galt jedes Segment mit einem  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake von mindestens 50% in der späten (Redistributions-) SPECT. Eine segmentale Aktivitätsdifferenz von mindestens 10 Prozentpunkten zwischen Belastungs- und Ruheuntersuchung bzw. früher und später  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT war Voraussetzung für die Feststellung einer Belastungs- bzw. Ru-



heischämie. Für die Charakterisierung des myokardialen Fettsäuremetabolismus wurde die Differenz zwischen prozentualem  $^{123}\text{I}$ -IPPA- und spätem  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake als Mismatch-Wert berechnet.

### 13.2.3 Koronarangiographie

Die Links-Herzkatheteruntersuchung einschließlich Ventrikulographie in RAO- und LAO-Projektion erfolgte bei allen Patienten entsprechend der Judkins-Technik mit einem Abstand von maximal 3 Wochen (Median: 1 Tag) von der Szintigraphie in der Kardiologischen Klinik der Charité. Die Beurteilung des prozentualen Stenosegrades individueller Koronararterien wurde von zwei erfahrenen Kardiologen in Unkenntnis des szintigraphischen Befundes basierend auf den Empfehlungen von Austen et al. [11] vorgenommen. Die Ventrikulographie diente zur Beurteilung der regionalen Wandkinetik in 8 Segmenten (septal, antero-basal, antero-lateral, apikal, lateral, postero-lateral, inferior, posterior). Die Wandkinetik wurde anhand eines 4-Punkt-Scores als normal (Score: 1), hypokinetisch (Score: 2), akinetisch (Score: 3) oder dyskinetisch (Score: 4) klassifiziert. Das septale, antero-basale, antero-laterale und apikale Segment wurde dem Perfusionsgebiet des RIVA, das laterale und postero-laterale dem des RCX und das inferiore und posteriore dem der RCA zugeordnet. Für den Vergleich mit der Szintigraphie wurde jedes Perfusionsgebiet durch die höchstgradige Stenose in einem beliebigen Ast der entsprechenden Koronararterie und durch den höchsten Wandbewegungs-Score (die "schlechteste" Wandbewegung) in einem der zu diesem Perfusionsgebiet gehörigen Segmente charakterisiert. Zur individuellen Abschätzung des Ausmaßes der KHK bei jedem Patienten wurden die maximalen Stenosegrade der drei Koronararterien addiert ("kumulierter Stenosegrad").

### 13.2.4 Definition hibernierenden Myokards

Als hibernierend wurden alle vitalen Segmente (später  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake  $\geq 50\%$ ) bezeichnet, die in der Ventrikulographie als akinetisch beurteilt wurden und deren versorgende Koronararterie eine Stenose von mindestens 90% aufwies.

Tabelle 13.2: Anzahl der untersuchten Patienten mit koronarer Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankung in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Unabhängig von der LVEF wies die Mehrzahl der Patienten eine Dreifäß-KHK auf

LVEF [%]	n	KHK-1	KHK-2	KHK-3
0–20	7	-	1	6
20–30	15	-	1	14
30–40	18	1	-	17
40–50	22	-	2	20
50–60	14	-	2	12
> 60	23	3	7	13
Summe	99	4	13	82

### 13.2.5 Statistik

Alle Angaben erfolgen als arithmetisches Mittel  $\pm$  1 Standardabweichung. Differenzen zwischen mehreren Gruppen wurden mit dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test, Differenzen zwischen zwei Gruppen mit dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test überprüft. Bei signifikanten Unterschieden im Kruskal-Wallis-Test wurden Untergruppen mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test weiter getestet. Der Einfluß unterschiedlicher Parameter auf den Mismatch-Wert wurde mittels multifaktorieller Analyse untersucht. Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,05$  angenommen.

## 13.3 Ergebnisse

Eine koronare Dreifäßerkrankung bestand bei 82 Patienten (83%). Tabelle 13.2 zeigt die angiographischen Befunde in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Unabhängig von der LVEF wies die deutliche Mehrzahl der Patienten in allen LVEF-Gruppen eine Dreifäß-KHK auf. Der “kumulierte Stenosegrad” unterschied sich nicht in den einzelnen LVEF-Gruppen (Abb. 13.2).

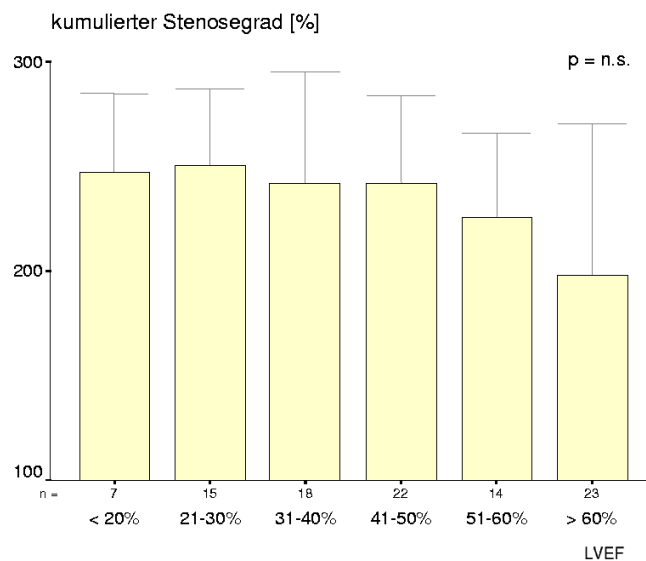


Abbildung 13.2: Kumulierter Stenosegrad in Abhängigkeit von der LVEF

### 13.3.1 Auswertung in Abhängigkeit von den koronaren Perfusionsgebieten

Es wurden insgesamt 297 koronare Perfusionsgebiete von 99 Patienten ausgewertet. 286 (96%) der zugehörigen szintigraphischen Segmente wiesen einen  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake von mindestens 50% auf und wurden als vital klassifiziert. Von diesen 286 Segmenten waren 121 (42,3%) normokinetisch, 46 (16,1%) hypokinetisch, 111 (38,8%) akinetisch und 3 (1%) dyskinetisch. In 5 Segmenten (1,7%) konnte die Wandbewegung aufgrund von Extrasystolen während der Ventrikulographie nicht exakt bestimmt werden. Diese fünf Segmente wurden bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

**Belastungsischämie und “hibernation”.** 75 akinetische Segmente wurden bei erhaltender Vitalität von einer Koronararterie mit mindestens 90%iger Stenose versorgt. Diese Segmente wurden als hibernierend bezeichnet, da sie bei hochgradiger Stenose des versorgenden Gefäßes eine ausgeprägtere Wandbewegungsstörung aufwiesen, als durch den zugehörigen  $^{201}\text{Tl}$ -Defekt erklärt werden konnte. Die übrigen Segmente wurden als nicht-hibernierend bezeichnet.

Lediglich in 13 der hibernierenden Segmente (17%) wurde eine belastungsinduzierte Ischämie registriert. Tab. 13.3 und Abb. 13.3 zeigen die Zahl von hibernierenden Segmenten mit Belastungsischämie in Abhängigkeit von der Ruhe-LVEF. Es ist er-

Tabelle 13.3: Befunde in Abhängigkeit von der LVEF

LVEF [%]	vitale, akinetische Segmente mit Ischämienachweis
0–20	0/ 5 ( 0%)
20–30	1/12 ( 8%)
30–40	3/22 (14%)
40–50	4/17 (24%)
50–60	2/10 (20%)
> 60	3/ 9 (33%)

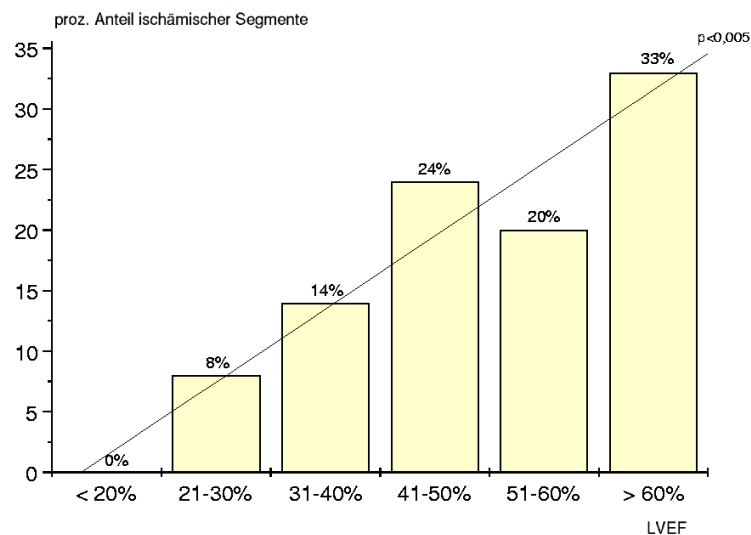


Abbildung 13.3: Anzahl der vitalen, akinetischen Segmente mit Nachweis einer Belastungs-ischämie. Darstellung in Abhängigkeit von der LVEF

sichtlich, daß die Zahl ischämischer Segmente bei guter linksventrikulärer Funktion größer ist als bei reduzierter.

**Fettsäurestoffwechsel.** Bei 14 Patienten wurde zusätzlich der Fettsäurestoffwechsel untersucht. Von den ausgewerteten 42 Perfusionsgebieten wurden 8 als hibernierend und 34 als nicht-hibernierend klassifiziert. Der Mismatch-Wert unterschied sich nicht in hibernierendem und nicht-hibernierendem Myokard (Abb. 13.4). Ein Patientenbeispiel zeigt Abb. 13.5. Eine Belastungsischämie bestand in 6 der 42 Perfusionsgebiete. Der Mismatch-Wert war in ischämischen Segmenten höher als in nicht-ischämischen (Abb. 13.6,  $p < 0,01$ ).

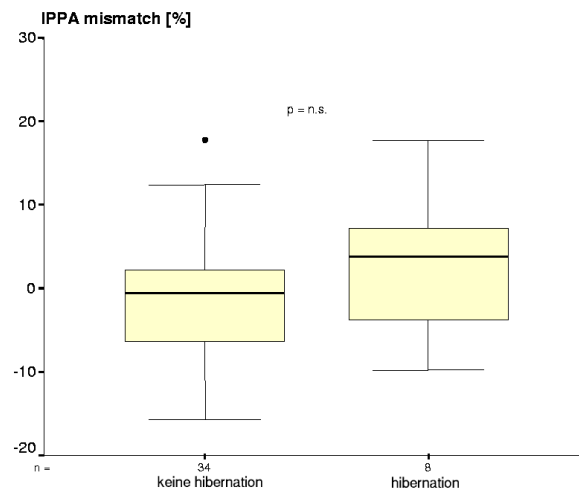


Abbildung 13.4: Der Mismatch-Wert unterschied sich nicht in hibernierendem und nicht-hibernierendem Myokard

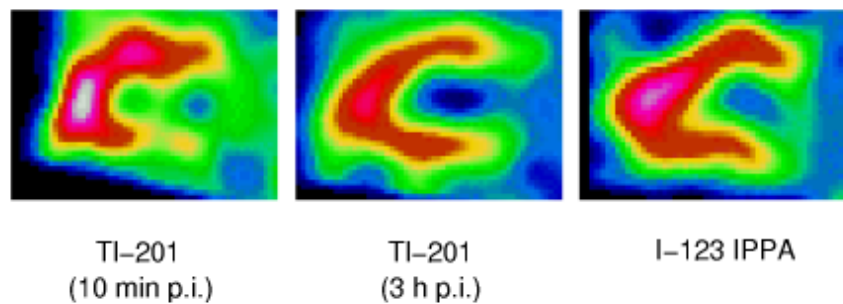


Abbildung 13.5: Patientenbeispiel. Die sagittalen Schnittebenen zeigen in der Hinterwand eine reduzierte Ruheperfusion bei erhaltener Vitalität (hibernation). Der  $^{123}\text{I}$ -IPPA-Uptake ist in der Hinterwand erhalten

In der multifaktoriellen Analyse war von den untersuchten Parametern lediglich das Vorhandensein einer Belastungsischämie mit dem Mismatch-Wert korreliert (Tab. 13.4), das Ausmaß der erklärten Streuung (korrigiertes  $R^2$ ) betrug 0,20.

### 13.3.2 Auswertung in Abhängigkeit von den szintigraphisch definierten Segmenten

Es wurden 693 Segmente analysiert, von denen 533 (77%) einen  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake von mindestens 50% aufwiesen und als vital klassifiziert wurden. Abb. 13.7 zeigt das Ausmaß der belastungsinduzierten Ischämie (berechnet als Differenz zwischen  $^{201}\text{Tl}$ -

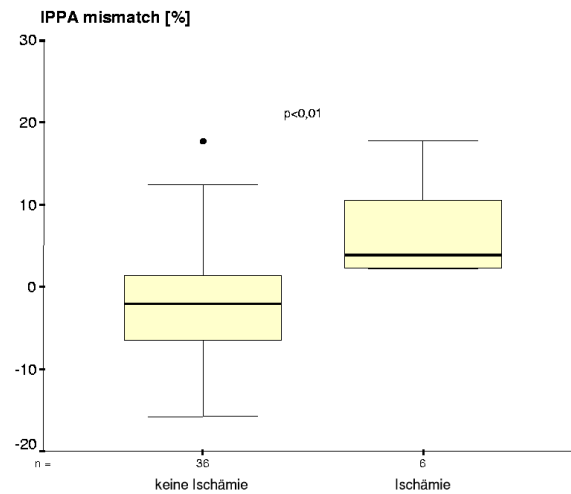


Abbildung 13.6: Der Mismatch-Wert war in ischämischem Myokard höher als in nicht-ischämischem

Tabelle 13.4: Korrelation mit dem Mismatch-Wert, multifaktorielle Analyse

Faktor	Signifikanz
Ischämienachweis	0,006
“hibernation”	0,483
Stenosegrad	0,423
Wandbewegung	0,799
Anzahl der stenosierten Koronargefäße	0,054
LVEF	0,823

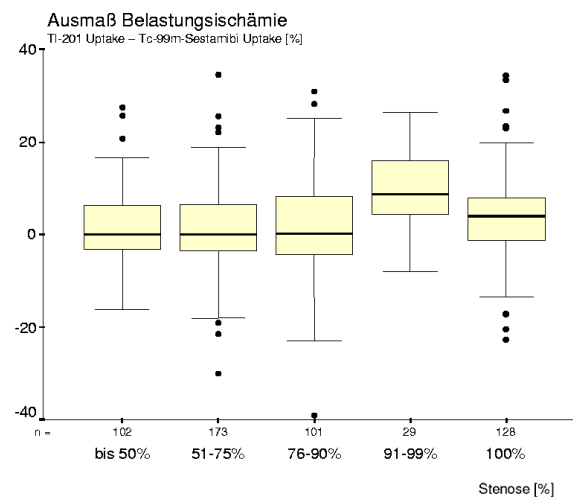


Abbildung 13.7: Ausprägung der belastungsinduzierten Ischämie in Abhängigkeit vom Stenosegrad der versorgenden Koronararterie (nur vitale Segmente)

Speicherung [späte SPECT] und  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi-Speicherung). Es ist ersichtlich, daß die Ausprägung der Belastungsischämie mit zunehmender Lumeneinengung bis zu 99%igen Stenosen zunimmt. Demgegenüber fand sich in 103 von 128 (80%) Myokardsegmenten, die bei verschlossenem Koronargefäß komplett auf die Versorgung über Kollateralen angewiesen waren, keine Belastungsischämie. In Segmenten, die von Gefäßen mit 91–99%iger Stenose versorgt wurden, war das Ausmaß der belastungsinduzierten Perfusionsstörung größer als in allen anderen Segmenten ( $p < 0,005$ ). Tab. 13.5 faßt die Ergebnisse im Detail zusammen.

In 13 Segmenten betrug die Aktivitätsdifferenz zwischen früher und später  $^{201}\text{Tl}$ -Speicherung mindestens 10 Prozentpunkte. Diese Segmente erfüllten das Kriterium der Minderperfusion in Ruhe bei erhaltener Vitalität und konnten aus szintigraphischer Sicht als hibernierend bezeichnet werden. Allerdings war in 7 der 13 Segmente (54%) entweder die versorgende Koronararterie nicht hochgradig ( $\geq 90\%$ ) stenosierte oder es ließ sich in dem betreffenden Versorgungsgebiet keine Wandbewegungsstörung nachweisen. Da die Wandbewegungsstörung bei hochgradiger Koronarstenose und erhaltener Vitalität die *conditio sine qua non* von “hibernation” darstellt, lag in diesen Segmenten definitionsgemäß kein hibernierendes Myokard vor.

In den übrigen sechs Segmenten ließen sich szintigraphische und angiographische Kriterien mit dem Vorliegen von hibernierendem Myokard vereinbaren, in drei der sechs Segmente bestand eine Belastungsischämie. Tab. 13.6 listet die Ergebnisse für die 13 Segmente einzeln auf.

Tabelle 13.5: Details der segmentalen Analyse. Aufgeführt sind die Daten der vitalen Segmente

	Stenose des versorgenden Gefäßes					
	0–49%	50–74%	75–89 %	90–94%	95–99%	100%
<sup>99m</sup> Tc–Sestamibi †	80±17	76±17	77± 18	75±18	70±16	73±18
<sup>201</sup> Tl (früh) †	80±15	76±14	80±16	81±15	80±17	77±16
<sup>201</sup> Tl (spät) †	81±15	79±15	79±16	76±16	80±15	77±16
Ischämie ‡	0,8±7,7	2,0±8,6	1,4±9,5	1,7±10,4	10,0±8,0*	3,8±9,7
Segmentzahl	38	83	165	90	29	128
Zahl isch. Segmente	6	14	23	17	14	25
% isch. Segmente	16	17	14	19	48	20
Zahl Segm. mit WBS	9	33	73	66	20	88
% Segm. mit WBS	24	40	46	76	71	70

\* —  $p < 0,05$ , † — Uptake in %, ‡ — Ausmaß der Belastungsischämie (berechnet als Differenz zwischen frühem <sup>201</sup>Tl– und <sup>99m</sup>Tc–Sestamibi–Uptake, WBS — Wandbewegungsstörung (522 analysierte Segmente, die Wandbewegung konnte in 11 Segmenten nicht bestimmt werden), isch. — ischämisch(er)

## 13.4 Diskussion

Die Ergebnisse der Auswertung der 99 Patienten mit chronischer KHK zeigen, daß (1) die Fettsäureextraktion in hibernierendem Myokard erhalten ist, (2) sich in der Mehrzahl der hibernierenden Segmente mittels SPECT keine Belastungsischämie nachweisen läßt, (3) die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer Belastungsischämie in hibernierendem Myokard mit abnehmender linksventrikulärer Funktion sinkt und (4) das szintigraphische Muster der verminderten Ruheperfusion bei erhaltener Vitalität zwar auf hibernierendes Myokard hinweist, dafür aber kein spezifisches Kriterium darstellt.

Die Ergebnisse dieser Studie fokussieren auf zwei Aspekte: einerseits die pathophysiologische Grundlage von “hibernation”, andererseits auf den Nachweis von “hibernation” in der konventionellen <sup>201</sup>Tl–Myokardszintigraphie.

### 13.4.1 Pathophysiologie hibernierenden Myokards

Das Konzept von “hibernation” entstand aus der klinischen Beobachtung chronisch koronarkrankter Patienten, die nach Revaskularisation eine deutliche Besserung der vorher schwer gestörten regionalen Funktion aufwiesen. Der primär klinischen Definition von



Tabelle 13.6: 13 Segmente mit Hypoperfusion in Ruhe bei erhaltener Vitalität. In 7 Segmenten waren die angiographischen Kriterien mit dem Vorliegen von hibernierendem Myokard nicht vereinbar (Gruppe A), in 6 Segmenten waren sie mit hibernierendem Myokard vereinbar (Gruppe B)

Pat.	Gefäß	Stenose	Kinetik	LVEF	Tl (früh)	Tl (spät)	Mibi
A:							
W.M.	RCX	0	normo	78%	64,5%	78,0%	80,9%
G.K.	RIVA	0	normo	71%	74,5%	96,0%	83,7%
G.K.	RIVA	0	normo	71%	88,4%	100%	89,0%
A.H.	RCA	100%	normo	65%	67,7%	79,7%	73,3%
C.B.	RIVA	60%	a	49%	83,3%	94,4%	80,5%
A.R.	RCX	75%	normo	43%	87,9%	98,1%	89,4%
M.M.	RCX	90%	normo	47%	82,0%	94,2%	89,7%
B:							
B.R.	RIVA	100%	a	33%	88,6%	99,7%	100%
D.S.	RCX	100%	hypo	18%	48,8%	60,0%	53,2%
D.S.	RIVA	100%	hypo	18%	62,6%	72,7%	63,6%
H.M.	RIVA	95%	hypo	63%	50,5%	60,6%	44,4%
W.V.	RICA	99%	hypo	69%	84,8%	96,0%	77,2%
W.V.	RIVA	99%	hypo	69%	71,7%	85,6%	73,5%

“hibernation” folgten Hypothesen zur Pathophysiologie, die dann (tier-)experimentell überprüfbar sein sollten (“from bedside to bench” [404]). Allerdings kann die bei KHK-Patienten in hibernierendem Myokard bestehende langjährige chronische Einschränkung der Koronarreserve bzw. des Ruheflusses im Tiermodell mit künstlich erzeugten, meist singulären Stenosen nur bedingt simuliert werden. Dementsprechend sind die pathophysiologischen Charakteristika nicht vollständig geklärt. Pathophysiologische Überlegungen zu “hibernation” betreffen das Ausmaß der Reduktion des Ruheflusses, die in hibernierendem Myokard bestehende Perfusionsreserve und den Energiestoffwechsel.

### **Ruhefluß**

Eine Hauptkontroverse betrifft den myokardialen Blutfluß in Ruhe. Rahimtoola [301] [302] vermutete ursprünglich, daß die nach Revaskularisation reversible Funktionsminderung in hibernierendem Myokard durch einen verminderten myokardialen Ruhefluß verursacht ist. Dieses Konzept wurde allerdings in Frage gestellt und als Alternative das Modell des repetitiven stunning vorgeschlagen [405]. Dabei sollen verschiedene, unterschiedlich komplexe Muster von Perfusionsstörungen auch ohne Verminderung der Ruheperfusion zu “kumuliertem stunning” und einer dauerhaften Kontraktionsminderung führen [24]. Das Konzept des repetitiven stunning berücksichtigt die Anpassung des myokardialen Blutflusses an den aktuellen Bedarf und führt die Dysfunktion auf wiederholte, bei alltäglichen Belastungen auftretende Ischämieereize zurück. Die Kontroverse um die pathophysiologische Basis von “hibernation” ist bislang nicht entschieden. Im Tierexperiment konnte ein pathophysiologischer Zustand mit reduziertem Ruhefluß und reduzierter regionaler Funktion über einen Monat aufrechterhalten werden, ohne daß im betroffenen Segment Myokardnekrosen nachgewiesen wurden [248]. Die chronische Verminderung der Ruheperfusion ist somit neben repetitivem stunning eine ernsthafte Alternative zur Erklärung der Kontraktionsminderung in hibernierendem Myokard.

Für den Nachweis/Ausschluß einer verminderten Ruheperfusion eignen sich nur Methoden, die eine absolute Bestimmung des Blutflusses ermöglichen. Da tierexperimentelle Modelle für “Langzeit-hibernation” bei chronischer KHK fehlen, ist die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die einzige Möglichkeit, absolute Blutflußdaten zu erheben. Die Ergebnisse der PET-Studien sind allerdings nicht einheitlich. Die Mehrzahl der PET-Studien zeigt einen um 20–30% verminderten Ruhefluß in hibernierendem Myokard verglichen mit intraindividuell definierten Refe-

renzsegmenten [142]. Die Wahl der Referenzsegmente hat allerdings entscheidenden Einfluß auf die Interpretation der PET-Daten. Wird der Blutfluß nicht auf intraindividuell definierte Referenzsegmente, sondern auf den Ruhefluß in einem separat definierten Referenz-Patientenkollektiv bezogen, weisen 80–90% der als hibernierend identifizierten Segmente einen innerhalb des Normbereichs liegenden Ruhefluß auf [48] [232] [64]. In Abhängigkeit von der gewählten Referenz sind unterschiedliche Interpretationen desselben Datensatzes möglich (z. B. [405] und alternative Interpretation in [142]).

Die PET-Technologie erlaubt aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung lediglich die Bestimmung des transmuralen Blutflusses und kann eine Differenzierung in unterschiedliche Wandschichten nicht leisten. Insbesondere die separate Bestimmung des für die Kontraktilität entscheidenden subendokardialen Flusses [104] ist nicht möglich. Die in hibernierendem Myokard postulierte Minderung der Ruheperfusion betrifft erwartungsgemäß in erster Linie das Subendokard und vergleichsweise weniger den von der PET registrierten transmuralen Fluß. Die Wahrscheinlichkeit der Detektion diskreter Flußminderungen mittels PET wird durch Meßungenauigkeiten bei atem- und herzschlagabhängiger Bewegung des Herzens reduziert. Zu den Meßungenauigkeiten zählt auch, daß für die Berechnung des Blutflusses eine homogene Myokarddicke (meist 10 mm) vorausgesetzt wird und jede regionale Abweichung von diesem Standardwert den Fehler vergrößert. Unabhängig von diesen Limitationen ist die PET die einzige klinisch anwendbare Methode, die absolute Blutflußangaben bei einem akzeptablen methodischen Fehler liefert.

Verfügbare Blutflußdaten gesunder Probanden weisen eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf. Werden Flußdaten individueller Segmente mit einem derart "breiten" Referenzkollektiv verglichen, kann im Einzelfall eine 50%ige Reduktion des Ruheflusses unentdeckt bleiben [142]. In Anbetracht der erwarteten diskreten Minderung des transmuralen Flusses in "hibernation" ist der fehlende Nachweis einer Ruheflußminderung in der Mehrzahl der hibernierenden Segmente bei Wahl einer interindividuellen Referenz nicht überraschend (s.o.). Demgegenüber scheint die intraindividuelle Normierung besser für eine Einschätzung der Perfusionsverhältnisse geeignet, auch wenn dabei nicht ausgeschlossen werden kann, daß der Ruhefluß in den Referenzsegmenten durch die bei den Patienten bestehende KHK beeinflusst ist.

Zur Klärung der Pathophysiologie ist ein prinzipieller Unterschied zwischen stunning und "hibernation" von Bedeutung: In hibernierendem Myokard besteht eine balancierte Reduktion von regionaler Funktion, Blutfluß und Sauerstoffverbrauch. Demgegenüber ist stunning durch eine überproportionale Kontraktionsminderung charakterisiert.

Während die Mehrzahl der Studien einen im Vergleich zu intraindividuellen Referenzsegmenten verminderten Ruhefluß in hibernierendem Myokard aufzeigt, fanden Marinho et al. [232] und Gerber et al. [109] (ebenfalls bei intraindividueller Normierung) eine — mit repetitivem stunning vereinbare — überproportionale Reduktion der regionalen Kontraktilität. Repetitives stunning kann somit zumindest bei einigen Patienten als Erklärung für die beobachtete Dysfunktion dienen.

### **Perfusionsreserve**

Die koronare Perfusionsreserve bezeichnet das Verhältnis von maximal möglichem Koronarfluß zum koronaren Ruhefluß und beträgt bei Herzgesunden 4–5 : 1 (d.h. der Koronarfluß kann bei maximaler Belastung auf das 4– bis 5fache des Ruheflusses ansteigen). Auch bei erniedrigtem Ruhefluß in chronisch dysfunktionalem, hibernierendem Myokard läßt sich eine Koronarreserve nachweisen, die aber im Vergleich zu Referenzsegmenten reduziert ist [235] [336] [405]. Im Schweinemodell war bei etwa 80%iger Lumenreduktion mit reduziertem Ruhefluß die Perfusionsreserve in endokard- und epikardnahen Schichten erhalten [248]. Das Ausmaß der Perfusionsreserve korreliert invers mit dem Grad der Wandbewegungsstörung [235].

Inotrope Stimulation durch Dobutamin führt typischerweise zu einer biphasischen Antwort mit Zunahme der Kontraktilität (inotrope Reserve) bei niedriger und Kontraktilitätsabfall mit Netto-Laktat-Bildung bei hoher Dosierung [41]. Die durch Dobutamin darstellbare inotrope Reserve hängt zumindest teilweise von der Perfusionsreserve ab [205] [386]. Die Beziehung zwischen koronarer und inotroper Reserve wird auch dadurch deutlich, daß durch alleinige Flußerhöhung (Nitroglycerin, Adenosin, Dipyridamol) eine inotrope Reserve rekrutiert und diagnostisch zum Vitalitätsnachweis genutzt werden kann [219] [371]. Länger dauernde inotrope Stimulation hibernierenden Myokards führt in Abhängigkeit vom Ausmaß der bestehenden Ruheflußreduktion und der Stärke des inotropen Reizes entweder zur Nekrose [356] oder bewirkt eine weitere Adaptation [19]. Nach Beendigung eines längerdauernden inotropen Reizes konnte im Schweinemodell von short-term hibernation eine anhaltende, balancierte weitere Reduktion von Blutfluß, kontraktiler Funktion und Sauerstoffverbrauch unter den Ausgangswert registriert werden, die als neues Gleichgewicht mit Vertiefung des vorher bestehenden “hibernation” gewertet wurde [19].

### **Energiestoffwechsel**

In verschiedenen Studien war der Uptake des Glukoseanalogons  $^{18}\text{F}$ -FDG in hibernierendem Myokard im Vergleich zu Referenzsegmenten nach mehrstündigem Fasten gesteigert, unter Insulin–Glukose–Clamping aber als Ausdruck einer verminderten Insulinstimulierbarkeit relativ vermindert [108] [109] [225] [232]. Verschiedene klinische Studien zeigten, daß der Fettsäurestoffwechsel in chronisch dysfunktionalem (hibernierendem) Myokard erhalten und evtl. sogar gesteigert ist [61] [227] [372]. Der oxidative Stoffwechsel (Sauerstoffverbrauch) war in Relation zum verminderten Ruhefluß reduziert [48] [59] [136] [405]. Die Provokation einer inotropen Reserve steigerte den oxidativen Stoffwechsel mit Anstieg der Glukoseutilisation [136] [386] bei gleichzeitiger Abnahme des Netto–Laktat–Uptake (Steigerung der anaeroben Glykolyse) [154].

#### **13.4.2 Interpretation der eigenen Daten**

Die Kriterien für die Definition von “hibernation” sind von zentraler Bedeutung. In dieser Auswertung wurden Segmente identifiziert, die bei erhaltener Vitalität eine Akinesie aufwiesen und von einem Gefäß mit hochgradiger Stenose versorgt wurden. In diesen Segmenten bestand eine ausgeprägtere Wandbewegungsstörung als aufgrund des  $^{201}\text{Tl}$ -Uptake zu erwarten war. Als Ursache für die ausgeprägte Kinetikstörung sind “stunning” und “hibernation” denkbar. Da lediglich Patienten mit chronischer KHK in die Auswertung eingeschlossen wurden und akute Ereignisse (kürzlich zurückliegender Infarkt, instabile Angina pectoris) als Ausschlußkriterium definiert waren, ist “hibernation” die wahrscheinlichste Erklärung für die Kontraktionsstörung.

Prinzipiell kann hibernierendes Myokard sowohl in akinetischen, als auch in hypokinetischen Segmenten vorliegen. In dieser Auswertung wurden lediglich akinetische Segmente berücksichtigt. In hypokinetischen Segmenten konnte mit den in dieser Studie angewandten Methoden eine in Relation zur Vitalität überproportionale Reduktion der Wandbewegung nicht detektiert und eine Abgrenzung disseminierter Narben von “hibernation” nicht erreicht werden. Da hypokinetische Segmente somit keine eindeutige pathophysiologische Charakterisierung zuließen, wurden sie nicht in die Auswertung einbezogen.

Die Mehrzahl der als hibernierend definierten Segmente zeigte in der Myokard–SPECT keine Belastungsischämie. Die Ergebnisse unterstützen die These, daß hibernierendes Myokard eine Perfusionsreserve aufweist [235] [248] [336] [405]. Zusätzlich zeigte

sich in dieser Studie eine Abhängigkeit des Ischämienachweises von der linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF): Die Wahrscheinlichkeit, eine Belastungsischämie nachzuweisen, sank mit abnehmender LVEF. Diese Abhängigkeit konnte nicht durch das Ausmaß der KHK (Ausprägung der Koronarstenosen, Anzahl der stenosierten Gefäße) erklärt werden. Eine Beziehung zwischen Wahrscheinlichkeit des Ischämienachweises und der LVEF wurde bislang nicht beschrieben. Zwei Erklärungsmöglichkeiten sind denkbar:

1. Der Ischämienachweis bei hoher LVEF ist mit repetitivem stunning als Ursache der beobachteten Wandbewegungsstörung vereinbar. Der fehlende Ischämienachweis bei fortschreitender Myokardschädigung mit niedriger LVEF kann durch ein neues Gleichgewicht zwischen regionalem Blutfluß und regionaler Funktion erklärt werden, wobei die Reduktion des Ruheflusses proportional zur Funktionseinschränkung ist und eine (begrenzte) Steigerung des Blutflusses bei Belastung ermöglicht. Die hypothetische pathophysiologische Sequenz beginnt mit einer repetitiven Ischämie der (für die Kontraktilität entscheidenden) endokardnahen Myokardabschnitte trotz maximaler Vasodilatation mit nachfolgender Funktionsstörung (stunning) auch in den epikardnahen Wandabschnitten durch den "tethering effect" [105] [248]. Die dortige Funktionsstörung führt zu einer "Herunter-Regulation" des epikardialen (transmuralen) Blutflusses ("hibernation") mit erhaltener Koronarreserve.

Die pathophysiologischen Überlegungen werden durch Experimente am Hundeherz mit chronischer, langsam fortschreitender Koronarokklusion unterstützt, die weiteren Einblick in die komplexe wechselseitige Beeinflussung von Blutfluß und Myokardfunktion bei chronischer KHK geben [38]. Nach Implantation eines Ameroid-Okkluders mit zunächst offenem Gefäß kam es bei relativ geringer Flußreduktion zu einer deutlicheren Abnahme der Funktion (repetitives stunning). Nach komplettem Gefäßverschluß nahm der Blutfluß trotz gleichbleibenden bzw. durch die Kollateralisation langsam ansteigenden Perfusionsdrucks weiter ab, bis er das Niveau der reduzierten Funktion erreichte [38]. Durch den Abfall des Blutflusses trotz ansteigenden Perfusionsdrucks und Erholung der Wandbewegung bildete sich nach dem kompletten Gefäßverschluß eine Koronarreserve aus.

Auch in dieser Studie war das Ischämieausmaß in vitalen, bei Koronarverschluß komplett auf die Kollateralversorgung angewiesenen Segmenten geringer als bei subtotaler Stenose des versorgenden Gefäßes.

2. In der Myokardszintigraphie beruht der Ischämienachweis auf der Registrierung relativer Aktivitätsdifferenzen zwischen einzelnen Myokardsegmenten. Eine globale Einschränkung der Koronarreserve kann nicht detektiert werden. Der fehlende Ischämienachweis bei niedriger LVEF könnte demnach auch auf einer gleichmäßigen Einschränkung der globalen Perfusionsreserve bei fortgeschrittener linksventrikulärer Schädigung beruhen. Beim akutem koronaren Syndrom wurden eine Funktionsstörung und eine Einschränkung der Koronarreserve auch in primär nicht-betroffenen Segmenten beschrieben [60] [186] [399]. Die Kombination von erhaltener Perfusionsreserve in hibernierendem und reduzierter Koronarreserve im übrigen Myokard könnte den fehlenden Ischämienachweis bei reduzierter LVEF in dieser Studie erklären.

Beide Erklärungsvarianten schließen sich nicht gegenseitig aus und können eventuell gemeinsam die beobachtete Beziehung zwischen Ischämienachweis und LVEF erklären.

Die konventionelle SPECT ist mit ihrer begrenzten räumlichen Auflösung nicht imstande, isolierte subendokardiale Ischämiereaktionen darzustellen. Somit schließt ein fehlender Ischämienachweis bei niedriger LVEF eine repetitive Innenschichtischämie nicht aus. Unabhängig von dieser Limitation bleibt die beobachtete Beziehung zwischen Ischämienachweis und LVEF allerdings auffällig, zumal sie nicht durch einen unterschiedlichen Schweregrad der Koronarstenosen erklärbar ist.

In dieser Untersuchung an Patienten mit chronischer KHK war der Fettsäure-Uptake in hibernierendem Myokard erhalten. Mäki et al. kamen in einer PET-Studie zu vergleichbaren Ergebnissen und konnten einen erhaltenen Fettsäure-Uptake in vitalen, chronisch dysfunktionalen Segmenten nachweisen [227]. Auch Sloof et al. [372] fanden in 74% der minderperfundierten, aber mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET als vital identifizierten Segmente einen im Vergleich mit  $^{201}\text{Tl}$  gesteigerten  $^{123}\text{I}$ -BMIPP-Uptake. Die Ergebnisse entsprechen den Befunden am isolierten Herz (Kapitel 6). Eine überproportionale Steigerung der Fettsäureaufnahme — wie am isolierten Herz mit sehr niedrigem Fluß — konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Es ist allerdings auch fraglich, ob der Blutfluß in den hibernierenden Segmenten ein vergleichsweise niedriges Niveau wie im isolierten Herzmodell erreichte. “Hibernation” (erhaltene Fettsäureextraktion) und stunning (verminderte Fettsäureextraktion) unterscheiden sich folglich durch das Muster des Fettsäuremetabolismus.

Obwohl 70 der 99 Patienten nach einem länger zurückliegenden Herzinfarkt untersucht



wurden, waren 77% der Segmente in der  $^{201}\text{Tl}$ -Myokard-SPECT vital. Der hohe Anteil vitaler Segmente trotz zurückliegenden Infarktes ist in erster Linie als Ausdruck eines effektiven Einsatzes von Lysetherapie und Akut-Revaskularisation zu werten, die im akuten Infarktstadium zur Standardtherapie gehören und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung kompletter, transmuraler Narben reduzieren.

### 13.4.3 Nachweis hibernierenden Myokards in der $^{201}\text{Tl}$ -Myokard-szintigraphie

Die Myokardszintigraphie mit  $^{201}\text{Tl}$  ist eine effektive Methode für die Identifizierung vitalen Myokards [260]. Nach i.v.-Injektion erfolgt die initiale zelluläre Aufnahme von  $^{201}\text{Tl}$  proportional zum regionalen myokardialen Blutfluß [243] [275]. Aufgrund von differentielltem Washout und Umverteilungsvorgängen (Redistribution) geben späte Aufnahmen, 4 – 24 Stunden nach Injektion angefertigt, ein Abbild der myokardialen Vitalität [74] [257] [300] [334] [435]. Die  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT im Ruhe-Redistributions-Protokoll erlaubt nach einmaliger i.v.-Injektion des Tracers die Bestimmung des regionalen Blutflusses in Ruhe (frühe Aufnahme) und der Vitalität (späte Aufnahme) und kann dementsprechend eine reduzierte Ruheperfusion bei erhaltener Vitalität (= hibernierendes Myokard) direkt darstellen.

Eine Fragestellung dieser Auswertung war, wie spezifisch der szintigraphische Befund der verminderten Ruheperfusion bei erhaltener Vitalität auf "hibernation" hinweist. Bei knapp der Hälfte der in Ruhe minderperfundierten Segmente dieser Auswertung waren auch die angiographischen Daten mit dem Vorliegen von hibernierendem Myokard vereinbar (hochgradige Stenose, Wandbewegungsstörung). Bei den übrigen Segmenten bestand entweder keine hochgradige Stenose des versorgenden Gefäßes oder keine Wandbewegungsstörung (womit "hibernation" definitionsgemäß ausgeschlossen war). Das Resultat dieser Auswertung entspricht einer Spezifität von 46% für die Identifizierung hibernierenden Myokards durch die  $^{201}\text{Tl}$ -Ruhe-Redistributions-SPECT. Einen vergleichbaren Wert fanden Nagueh et al. [266] bei der Untersuchung der diagnostischen Genauigkeit von  $^{201}\text{Tl}$ -Ruhe-Redistributions-SPECT, Dobutamin-Echokardiographie und Kontrast-Echokardiographie für die Erkennung von "hibernation". Die Genauigkeit der getesteten nicht-invasiven Methoden unterschied sich in dieser Studie nicht: die Sensitivität lag zwischen 89% und 91%, die Spezifität war deutlich niedriger (zwischen 43% und 66%) [266].



Als Ursache für die niedrige Spezifität der  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT sind pathophysiologische und methodische Aspekte zu diskutieren:

### **Pathophysiologische Überlegungen**

Der initiale zelluläre Uptake von  $^{201}\text{Tl}$  hängt von zwei Faktoren ab: (1) der regionalen Perfusion und (2) einem aktiven transmembranären Transport. Jeder dieser beiden Faktoren kann für einen erkennbaren Defekt in den frühen  $^{201}\text{Tl}$ -Aufnahmen verantwortlich sein. Gründe für ein regionales Perfusionsdefizit neben einer hämodynamisch relevanten Stenose der versorgenden epikardialen Arterie umfassen die "Small Vessel Disease" und einen Gefäßspasmus während der Tracerinjektion (z.B. aufgrund endothelialer Dysfunktion). Eine Small Vessel Disease als Ursache für die "falsch positiven" Befunde der  $^{201}\text{Tl}$ -Ruhe-Redistributions-SPECT ist unwahrscheinlich, da in 6 von 7 Segmenten, in denen die angiographischen Kriterien nicht mit "hibernation" vereinbar waren, eine normale regionale Wandbewegung bestand, was schwere, länger anhaltende Störungen der segmentalen Mikrozirkulation ausschließt. Ein Spasmus der versorgenden Arterie während der Tracer-Injektion kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, auch wenn jegliche Anstrengung zur Vermeidung aktivierender Stimuli unternommen wurde. Verschiedene Studien konnten einen Einfluß von mentalem Streß auf die Myokarddurchblutung belegen [65] [113].

Eine andere Erklärung beinhaltet eine differentielle Reaktion auf Glyceroltrinitrat, das allen Patienten vor der  $^{201}\text{Tl}$ -Injektion zur Optimierung der Ruheperfusion sublingual verabreicht wurde. Es ist denkbar, daß Segmente mit und ohne endotheliale Dysfunktion in unterschiedlicher Weise auf Glyceroltrinitrat reagierten. Da die SPECT lediglich relative Unterschiede in Zählraten registriert, könnte Glyceroltrinitrat auf diese Weise Perfusionsinhomogenitäten in den frühen Aufnahmen verursacht haben, die dann bei der Auswertung als verminderte Ruheperfusion interpretiert wurden.

### **Methodische Überlegungen**

Die Bewertung der regionalen Wandbewegung erfolgte anhand der invasiv durchgeführten Ventrikulographie. Es ist nicht auszuschließen, daß die Herzkatheteruntersuchung bei einigen Patienten zu einer inotropen Stimulation führte und dadurch kleine Segmente mit gestörter Wandbewegung in Ruhe (aber erhaltener inotroper Reserve) fälschlich als normokontraktil klassifiziert wurden. In einer Studie von Nagueh et al.

[266] lag die Spezifität der nicht-invasiven Methoden allerdings in der gleichen Größenordnung wie der hier für die  $^{201}\text{Tl}$ -Ruhe-Redistributions-SPECT ermittelte Wert, obwohl die Wandbewegung dort nicht-invasiv registriert wurde und eine potentielle Fehlklassifikation durch ungewollte inotrope Stimulation weniger wahrscheinlich war.

$^{201}\text{Tl}$ -Uptake in parakardialen Gewebe kann die Qualität der rekonstruierten SPECT-Schnittbilder beeinträchtigen und zu Artefakten führen, die eine korrekte Interpretation und Quantifizierung behindern. Diese Restriktion trifft für alle verfügbaren Perfusions-Tracer zu. In dieser Untersuchung lag die letzte Nahrungsaufnahme mindestens 12 Stunden zurück und die abdominale Aktivität war bei allen Patienten in einem "normalen" Bereich.

#### 13.4.4 Limitationen

Das szintigraphische Protokoll beinhaltete die Anwendung unterschiedlicher Isotope:  $^{201}\text{Tl}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  für die Perfusions- und Vitalitätsbestimmung,  $^{123}\text{I}$  für die Bestimmung der Fettsäureextraktion. Die unterschiedliche Energie der von diesen Nukliden emittierten Photonen führt zu einer quantitativ unterschiedlichen Strahlenabschwächung. Insbesondere die im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  stärkere Absorption der von  $^{201}\text{Tl}$  emittierten Photonen könnte die Erkennung belastungsinduzierter Ischämien erschweren. Es ist allerdings unwahrscheinlich, daß die geringe Zahl an ischämischen Segmenten in hypoperfundiertem, aber vitalem Myokard (insbesondere bei niedriger LVEF) ausschließlich durch die unterschiedlichen strahlenphysikalischen Eigenschaften der verwendeten Nuklide eine Erklärung findet. In einer kürzlich vorgestellten PET-Studie konnte ebenfalls in einer relevanten Zahl dysfunktionaler, vitaler Segmente keine Belastungsischämie nachgewiesen werden [58].

Die Redistributions-SPECT wurde 3 Stunden nach  $^{201}\text{Tl}$ -Injektion angefertigt. Wahrscheinlich wäre bei Wahl eines späteren Akquisitionszeitpunktes (z.B. 24 Stunden p.i.) eine größere Zahl an hypoperfundierten, vitalen Segmenten nachgewiesen worden [292].

Die szintigraphischen Untersuchungen und die Herzkatheteruntersuchung wurden nicht am selben Tag durchgeführt. Da das Zeitintervall zwischen Szintigraphie und Katheter klein war (Median: 1 Tag), ist nicht von einer größeren Veränderung der hämodynamischen Parameter oder der Koronarmorphologie zwischen beiden Untersuchungen auszugehen (kann aber letztlich auch nicht vollständig ausgeschlossen werden). Da

“hibernation” eine chronische Anpassungsreaktion darstellt, ist diese Limitation aber nur von untergeordneter Bedeutung.

Die Revaskularisation war nicht Bestandteil der Einschlusskriterien in diese Auswertung. Damit fehlt der endgültige Nachweis der Reversibilität der dokumentierten Wandbewegungsstörung und damit der letztendliche Beweis für das Vorliegen von “hibernation”. Trotzdem geben die Ergebnisse einen Einblick in die Pathophysiologie hibernierenden Myokards.

Die korrekte Zuordnung von szintigraphischen und angiographischen Segmenten ist von entscheidender Bedeutung. Deshalb wurde besondere Sorgfalt aufgewendet, um lediglich die Segmente in die Analyse einzubeziehen, die zweifelsfrei einem der drei koronaren Perfusionsgebiete zugeordnet werden konnten.

Die Erkennung einer Ischämie in der konventionellen Myokard-SPECT beruht auf der Registrierung relativer Aktivitätsdifferenzen. Aufgrund der Normierung der Szintigramme auf das jeweilige individuelle Maximum während der Datenaufbereitung ist die Ischämie-Detektion bei koronarer Dreifäß-KHK im Einzelfall schwierig, da dann das gesamte linksventrikuläre Myokard eine Belastungsischämie aufweist. Theoretisch könnte die geringe Häufigkeit des Ischämienachweises bei niedriger LVEF ein “technisches” Artefakt darstellen und durch eine ungleiche Verteilung der Patienten mit fortgeschrittener Dreifäß-KHK auf die einzelnen LVEF-Gruppen verursacht sein. Zwei Argumente sprechen gegen diese Überlegung: (1) In allen LVEF-Gruppen wies eine deutliche Mehrzahl der Patienten eine Dreifäß-KHK auf (Tab. 13.2). (2) Der kumulierte Stenosegrad, der als Parameter zur Abschätzung des Ausmaßes der KHK durch Addition der Stenosegrade in den drei Versorgungsgebieten gebildet wurde, unterschied sich ebenfalls nicht in den LVEF-Gruppen (Abb. 13.2).

# V

## **Wertung der Ergebnisse und Ausblick**

# Wertung der Ergebnisse und Ausblick

Das primäre Ziel dieser Arbeit war die Charakterisierung der Fettsäureextraktion in chronisch minderperfundiertem, vitalem Myokard (“hibernation”) und in Regionen, die nach Ischämie reperfundiert wurden (“stunning”). Die wesentlichen Ergebnisse sind im folgenden separat für die beiden pathophysiologischen Zustände zusammengefaßt:

## 1. Akute Ischämie, chronische Ischämie:

- Die Fettsäureextraktion war im isolierten Herz bei akuter Flußreduktion unabhängig von der intrazellulären Glukose-Verfügbarkeit erhalten und stieg bei sehr starker Flußreduktion überproportional an.
- Bei KHK-Patienten war die Fettsäureextraktion in chronisch minderperfundiertem, funktionsgestörtem Myokard ebenfalls erhalten.

## 2. Reperfundiertes Myokard:

- Im isolierten Herz hing die Fettsäureextraktion während Reperfusion in relevanter Weise vom Angebot energiereicher Substrate ab. Bei ausreichender intrazellulärer Verfügbarkeit von Glukose war die Fettsäureextraktion in der Reperfusionsphase reduziert.
- Bei der Mehrzahl der Patienten, die nach Myokardinfarkt erfolgreich reperfundiert wurden, war die Fettsäureextraktion vermindert.
- Die Erholung der Wandbewegung in reperfundiertem Myokard ging der Normalisierung des Fettsäurestoffwechsels zeitlich voraus.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, daß hibernation und stunning durch unterschiedliche Muster der Fettsäureverwertung charakterisiert sind. Eine Aussage zum Effekt repetitiver Ischämieereize auf den Fettsäuremetabolismus lassen die Ergebnisse nicht zu. Die

Ursache für die Verminderung der Fettsäureextraktion in reperfundiertem Myokard ist unklar, auch wenn die Ergebnisse der Untersuchungen am isolierten Rattenherz auf eine Störung der Permeabilität des Kapillarendothels hinweisen.

Ein Nebenaspekt dieser Arbeit war die szintigraphische Bestimmung der Perfusionsreserve in hibernierendem Myokard. Die detaillierte Auswertung der Perfusionsuntersuchungen koronarkrankter Patienten mit dem fehlenden Nachweis einer Belastungsischämie in der Mehrzahl der chronisch dysfunktionalen, aber vitalen Segmente unterstützt die These, daß die Ruheperfusion in hibernierendem Myokard (durch eine aktive Regulationsleistung?) chronisch vermindert ist.

Während der letzten Jahrzehnte hat die Anwendung radioaktiv markierter Fettsäuren im Tierversuch und bei herzkranken Patienten erheblich zum Verständnis der Pathophysiologie des myokardialen Energiestoffwechsels beigetragen. Trotz aller Bemühungen konnte jedoch eine klare Indikation für die Anwendung markierter Fettsäuren in der klinischen Routinediagnostik bislang nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen ebenfalls zum pathophysiologischen Verständnis bei. Der mögliche klinische Nutzen des Einsatzes radioaktiv markierter Fettsäuren ist aber zurückhaltend zu beurteilen. Die Störung der Fettsäureextraktion ist unspezifisches Zeichen einer Myokardschädigung und auch nach Beseitigung des schädigenden Einflusses noch über einen relativ langen Zeitraum nachweisbar. Für die KHK-Primärdiagnostik ergibt sich kein klarer Vorteil der Fettsäureszintigraphie gegenüber der Perfusionsszintigraphie und auch zur schnellen Kontrolle eines Therapieeffekts eignen sich markierte Fettsäuren wahrscheinlich nicht.

Von potentiellem Interesse — insbesondere vor dem Hintergrund des zytotoxischen Effekts hoher Fettsäurekonzentrationen — ist die verhältnismäßig einfache Beeinflussbarkeit des myokardialen Fettsäurestoffwechsels, z.B. durch die Zusammensetzung des Angebots an energieliefernden Substraten oder pharmakologisch über eine Hemmung der Carnitin-Palmitoyl-Transferase. Die Fettsäureszintigraphie könnte in diesem Zusammenhang die Umstellung des myokardialen "Verwertungsmusters" direkt bildlich darstellen. Eine größere Bedeutung der Fettsäureszintigraphie in der klinischen Routinediagnostik ist zu erwarten, wenn unterschiedliche Fettsäure-Verwertungsmuster definiert und mit der individuellen Prognose des Patienten korreliert werden können.

## **VI**

# **Literaturverzeichnis**

# Literaturverzeichnis

- [1] Aasum E, Larsen TS. Pyruvate reverses fatty-acid-induced depression of ventricular function and calcium overload after hypothermia in guinea pig hearts. *Cardiovasc Res* 1997;33:370–377.
- [2] Aasum E, Steigen TK, Larsen TS. Stimulation of carbohydrate metabolism reduces hypothermia-induced calcium load in fatty acid-perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:527–534.
- [3] Ahmed K, Thomas BS. The effects of long chain fatty acids on sodium plus potassium ion-stimulated adenosine triphosphatase of rat brain. *J Biol Chem* 1971;246:103–109.
- [4] Ambrose KR, Owen BA, Goodman MM, Knapp Jr FF. Evaluation of the metabolism in rat hearts of two new radioiodinated 3-methyl branched fatty acid myocardial imaging agents. *Eur J Nucl Med* 1987;12:486–491.
- [5] Apstein CS, Gmeiner RB, Brachfeld N. Effect of palmitate on hypoxic myocardial metabolism and contractility. *Recent Adv Stud Card Struct Metab* 1972;1:136–146.
- [6] Arai AE, Pantely GA, Thoma WJ, Anselone CG, Bristow JD. Energy metabolism and contractile function after 15 beats of moderate myocardial ischemia. *Circ Res* 1992;70:1137–1145.
- [7] Arnsdorf MF, Sawicki GJ. The effects of lysophosphatidylcholine, a toxic metabolite of ischemia, on the components of cardiac excitability in sheep Purkinje fibers. *Circ Res* 1981;49:16–30.
- [8] Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellen G, Conti VR. Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:H887–H894.



- [9] Ausma J, Cleutjens J, Thoné F, Flameng W, Ramaekers F, Borgers M. Chronic hibernating myocardium: interstitial changes. *Mol Cell Biochem* 1995;147:35–42.
- [10] Ausma J, Fürst D, Thoné T, Shivalkar B, Flameng W, Weber K, Ramaekers F, Borgers M. Molecular changes of titin in left ventricular dysfunction as a result of chronic hibernation. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1203–1212.
- [11] Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LSC, McGoon DC, Murphy ML. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. AHA committee report. Report of the ad hoc committee for grading of coronary artery disease, Council of cardiovascular surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:7–40.
- [12] Awan MM, Saggerson ED. Malonyl–CoA metabolism in cardiac myocytes and its relevance to the control of fatty acid oxidation. *Biochem J* 1993;295:61–66.
- [13] Bassingthwaighe JB, Chinard FP, Crone C, Goresky CA, Lassen NA, Reneman RS, Zierler KL. Terminology for mass transport and exchange. *Am J Physiol* 1986;250:H539–H545.
- [14] Bassingthwaighe JB, Goresky CA. Modeling in the analysis of solute and water exchange in the microvasculature. In: *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System* (Renkin EM, Michel CC, Geifer SR, eds.). Bethesda, Maryland: Am Physiol Soc, 1984; pp. 549–626, pp. 549–626.
- [15] Bassingthwaighe JB, Winkler B, King RB. Potassium and thallium uptake in dog myocardium. *J Nucl Med* 1997;38:264–274.
- [16] Bateman TM. Clinical relevance of a normal myocardial perfusion scintigraphic study. *J Nucl Cardiol* 1997;4:172–173.
- [17] Beierwaltes WH, Ice RD, Shaw MJ, Ryo UY. Myocardial uptake of labeled oleic and linoleic acids. *J Nucl Med* 1975;16:842–845.
- [18] Beller GA, Watson DD, Ackell P, Pohost GM. Time course of thallium–201 redistribution after transient myocardial ischemia. *Circulation* 1980;61:791–797.
- [19] Berman M, Fischman AJ, Southern J, Carter E, Mirecki F, Strauss HW, Nunn A, Gerwitz H. Myocardial adaptation during and after sustained, demand–induced ischemia. *Circulation* 1996;94:755–762.

- [20] Bianco JA, Elmaleh DR, Leppo JA, King MA, Moring A, Livni E, Espinoza E, Alport JS. Effect of glucose and insulin infusion on the myocardial extraction of a radioiodinated methyl-substituted fatty acid. *Eur J Nucl Med* 1986;12:120–124.
- [21] Bilheimer DW, Buja LM, Parkey RW, Bonte FJ, Willerson JT. Fatty acid accumulation and abnormal lipid deposition in peripheral and border zones of experimental myocardial infarcts. *J Nucl Med* 1978;19:276–283.
- [22] van Bilsen M, van der Vusse GJ, Willemsen PHM, Coumans WA, Roemen THM, Reneman RS. Lipid alterations in isolated, working rat hearts during ischemia and reperfusion: its relation to myocardial damage. *Circ Res* 1989; 64:304–314.
- [23] Bok DD, Bice AN, Clausen M, Wong DF, Wagner Jr HN. Artifacts in camera based single photon emission tomography due to time activity variation. *Eur J Nucl Med* 1987;13:439–442.
- [24] Bolli R. Myocardial “stunning” in man. *Circulation* 1992;86:1671–1691.
- [25] Bolli R. Common methodological problems and artifacts associated with studies of myocardial stunning in vivo. *Basic Res Cardiol* 1995;90:257–262.
- [26] Bolli R, Dawn B, Tang XL, Qiu Y, Ping P, Xuan YT, Jones WK, Takano H, Guo Y, Zhang J. The nitric oxide hypothesis of late preconditioning. *Basic Res Cardiol* 1998;93:325–338.
- [27] Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, McCay PB. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion: evidence that myocardial “stunning” is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989;65:607–622.
- [28] Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 1999;79:609–634.
- [29] Bolli R, Zhu WX, Thornby JI, O’Neill PG, Roberts R. Time course and determinants of recovery of function after reversible ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988;254:H102–H114.
- [30] Borges AC, Pingitore A, Cordovil A, Sicari R, Baumann G, Picano E. Heterogeneity of left ventricular regional wall thickening following dobutamine infusion in normal human subjects. *Eur Heart J* 1995;16:1726–1730.

- [31] Budinger GRS, Duranteau J, Chandel NS, Schumacker PT. Hibernation during hypoxia in cardiomyocytes. Role of mitochondria as the O<sub>2</sub> sensor. *J Biol Chem* 1998;273:3320–3326.
- [32] Burow RD, Pond M, Schafer AW, Becker L. “Circumferential Profiles”: A new method for computer analysis of thallium–201 myocardial perfusion images. *J Nucl Med* 1979;20:771–777.
- [33] Burton KP, Buja LM, Sen A, Willerson JT, Chien KR. Accumulation of arachidonate in triacylglycerols and unesterified fatty acids during ischemia and reflow in the isolated rat heart. Correlation with the loss of contractile function and the development of calcium overload. *Am J Pathol* 1986;124:238–245.
- [34] Buxton DB, Mody FV, Krivokapich J, Phelps ME, Schelbert HR. Quantitative assessment of prolonged metabolic abnormalities in reperfused canine myocardium. *Circulation* 1992;85:1842–1856.
- [35] Buxton DB, Schelbert HR. Measurement of regional glucose metabolic rates in reperfused myocardium. *Am J Physiol* 1991;261:H2058–H2068.
- [36] Caldwell JH, Martin GV, Link JM, Krohn KA, Bassingthwaighe JB. Iodophenylpentadecanoic acid – myocardial blood flow relationship during maximal exercise with coronary occlusion. *J Nucl Med* 1990;31:99–105.
- [37] Camici PG, Wijns W, Borgers M, de Silva R, Ferrari R, Knuuti J, Lammertsma AA, Liedtke AJ, Paternostro G, Vatner SF. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 1997;96:3205–3214.
- [38] Canty Jr. JM, Klocke FJ. Reductions in regional myocardial function at rest in conscious dogs with chronically reduced regional coronary artery pressure. *Circ Res* 1987;61(suppl II):II–107–II–116.
- [39] Chappell JD, Robinson BH. Penetration of the mitochondrial membrane by tricarboxylic acid anions. *Biochem Soc Symp* 1968;27:123–133.
- [40] Chatham JC, Forder JR. Relationship between cardiac function and substrate oxidation in hearts of diabetic rats. *Am J Physiol* 1997;273:H52–H58.
- [41] Chen C, Li L, Chen LL, Preda JV, Chen MH, Fallon ST, Weyman AE, Waters D, Gillam L. Incremental doses of dobutamine induce a biphasic response in

- dysfunctional left ventricular regions subtending coronary stenoses. *Circulation* 1995;92:756–766.
- [42] Chien KR, Han A, Sen A, Buja LM, Willerson JT. Accumulation of unesterified arachidonic acid in ischemic canine myocardium. *Circ Res* 1984;54:313–322.
- [43] Chien KR, Kim A, White J, Kulkarni PV. In vivo esterification of a sythetic 125–I labeled fatty acid into cardiac glycerolipids. *Am J Physiol* 1983;245:H693–H697.
- [44] Clarke K, O'Connor JA, Willis RJ. Temporal relation bewteen energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 1987;253:H412–H421.
- [45] Clarkson CW, ten Eick RE. On the mechanism of lysophosphatidylcholine–induced depolarization of cat ventricular myocardium. *Circ Res* 1983;52:543–556.
- [46] Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning: can the protection be bottled? *Lancet* 1993;342:6.
- [47] Comans EFI, Visser FC, van Lingen A, Bax JJ, van der Vusse GJ, Knapp Jr FF, Sloof GW. Exponential relationship between DMIPP uptake and blood flow in normal and ischemic canine myocardium. *Nuklearmedizin* 1998;37:S54–S59.
- [48] Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Perez JE, Bergman SR, Gropler RJ. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J* 1996;131:440–450.
- [49] Corbett JR. Fatty acids for myocardial imaging. *Semin Nucl Med* 1999;29:237–258.
- [50] Corr PB, Cain ME, Witkowski FX, Price DA, Sobel BE. Potential arrhythmogenic electrophysiological derangements in canine Purkinje fibers induced by lysophosphoglycerides. *Circ Res* 1979;44:822–832.
- [51] Corr PB, Creer MH, Yamada KA, Saffitz JE, Sobel BE. Prophylaxis of early ventricular fibrillation be inhibition of acyl carnitine accumulation. *J Clin Invest* 1989;83:927–936.
- [52] Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Ampiphytic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1984;55:135–154.

- [53] Corr PB, Snyder DW, Cain ME, Crafford Jr WA, Gross RW, Sobel BE. Electrophysiological effects of amphiphiles on canine Purkinje fibers: Implications for dysrhythmia secondary to ischemia. *Circ Res* 1981;49:354–363.
- [54] Crass III MF, Sterrett PR. Distribution of glycogen and lipids in the ischemic canine left ventricle: biochemical and light and electron microscopic correlates. *Recent Adv Stud Card Struct Metab* 1975;10:251–263.
- [55] Crone C. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of ‘indicator diffusion’ method. *Acta Physiol Scand* 1963;58:292–305.
- [56] Cross H, Radda G, Clarke K. The role of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase activity during low flow ischemia in preventing myocardial injury: a  $^{31}\text{P}$ ,  $^{23}\text{Na}$  and  $^{87}\text{Rb}$  NMR spectroscopic study. *Magn Reson Med* 1995;34:673–685.
- [57] Csonka C, Szilvássy Z, Fülöp F, Páli T, Blasig IE, Tosaki A, Schulz R, Ferdinandy P. Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide during ischemia and reperfusion in rat hearts. *Circulation* 1999;100:2260–2266.
- [58] Czernin J, Allen-Auerbach M, Schöder H, Phelps ME, Schelbert HR. Does the blood flow/metabolism mismatch pattern represent myocardial hibernation? *J Nucl Med* 1999;40:46P(abstr.).
- [59] Czernin J, G.Porenta, Brunken R, Krivokapich J, Chen K, Bennett R, Hage A, Fung C, Tillisch J, Phelps ME, Schelbert HR. Regional blood flow, oxidative metabolism, and glucose utilization in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:884–895.
- [60] Daher E, Dione DP, Heller EN, Holahan J, DeMan P, Shen M, Hu J, Sinusas AJ. Acute ischemic dysfunction alters coronary flow reserve in remote nonischemic regions: Potential mechanical etiology identified in an acute canine model. *J Nucl Cardiol* 2000;7:112–122.
- [61] de Geeter F, Franken PR, Knapp Jr. FF, Bossuyt A. Relationship between blood flow and fatty acid metabolism in subacute myocardial infarction: a study by means of  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi and  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-iodo-phenyl pentadecanoic acid. *Eur J Nucl Med* 1994;21:283–291.
- [62] de Grado TR, Coenen HH, Stoecklin G. 14(R,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-6-thiaheptadecanoic acid (FTHA): evaluation in mouse of a new probe of myocardial utilization of long chain fatty acids. *J Nucl Med* 1991;32:1888–1896.

- [63] de Leiris J, Opie LH. Effect of substrates and coronary artery ligation on mechanical performance and on release of lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 1978;12:585–596.
- [64] de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992;86:1738–1742.
- [65] Deanfield JE, Shea M, Kensett M, Horlock P, Wilson RA, de Landsheere CM, Selwyn AP. Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet* 1984; 321:1001–1005.
- [66] Decking UKM, Reffellmann T, Schrader J, Kammermeier H. Hypoxia-induced activation of  $K_{ATP}$  channels limits energy depletion in the guinea pig heart. *Am J Physiol* 1995;269:H734–H742.
- [67] Demaison L, Grynberg A. Cellular and mitochondrial energy metabolism in the stunned myocardium. *Basic Res Cardiol* 1994;89:293–307.
- [68] Dendale P, Franken PR, van der Wall EE, de Roos A. Wall thickening at rest and contractile reserve early after myocardial infarction: correlation with myocardial perfusion and metabolism. *Coron Artery Dis* 1997;8:259–264.
- [69] Depré C, Hue L. Inhibition of glycogenolysis by a glucose analogue in the working rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2253–2259.
- [70] Depré C, Vanoverschelde JLJ, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99:578–588.
- [71] Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350–1358.
- [72] Diamond GA, Forrester JS, de Luz PL, Wyatt HL, Swan HJC. Postextrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95:204–209.
- [73] Dickens BF, Mak IT, Weglicki WB. Lysosomal lipolytic enzymes, lipid peroxidation, and injury. *Mol Cell Biochem* 1988;82:119–123.
- [74] Dilsizian V, Bonow RG. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1–20.

- [75] Döring HJ, Dehnert H. Das isolierte perfundierte Warmblüter-Herz nach Langendorff. *Methoden der experimentellen Physiologie und Pharmakologie* March, Deutschland:Biomesstechnik-Verlag;1985;.
- [76] Dudczak R. Myokardszintigraphie mit Jod-123-markierten Fettsäuren. *Wien klin Wschr* 1983;95:3–35.
- [77] Dudczak R, Schmoliner R, Angelberger P, Knapp Jr FF, Goodman MM. Structurally modified fatty acids: clinical potential as tracers of metabolism. *Eur J Nucl Med* 1986;12:S45–S48.
- [78] Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060–1069.
- [79] Eisenhut M, Lehmann WS, Sutterle A. Metabolism of 15-(4'-[<sup>123</sup>I]iodophenyl)pentadecanoic acid ([<sup>123</sup>I]IPPA) in the rat heart; identification of new metabolites by high pressure liquid chromatography and fast atom bombardment-mass spectroscopy. *Nucl Med Biol* 1993;20:747–754.
- [80] Elmaleh DR, Livini E, Alpert NM, Strauss HW, Buxton R, Fischman AJ. Myocardial extraction of 1-[<sup>11</sup>C] betamethylheptadecanoic acid. *J Nucl Med* 1994; 35:496–503.
- [81] Elsässer A, Schaper J. Hibernating myocardium: adaptation or degeneration? *Basic Res Cardiol* 1995;90:47–48.
- [82] Elsässer A, Schlepper M, Klöverkorn WP, Cai W, Zimmermann R, Müller KD, Strasser R, Kostin S, Gagel C, Munkel B, Schaper W, Schaper J. Hibernating myocardium. An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920–2931.
- [83] Enzweiler CN, Kivelitz DE, Wiese TH, Taupitz M, Hohn S, Borges AC, Pietsch L, Dohmen P, Baumann G, Hamm B. Coronary artery bypass grafts: improved electron-beam tomography by prolonging breath holds with preoxygenation. *Radiology* 2000;217:278–283.
- [84] Evans JR, Gunton RW, Baker RG, Beanlands DS, Spears JC. Use of radioiodinated fatty acid for photoscans of the heart. *Circ Res* 1965;16:1–10.
- [85] Farber NE, Vercellotti GM, Jacob HS, Pieper GM, Gross GJ. Evidence for a role of iron-catalyzed oxidants in functional and metabolic stunning in the canine heart. *Circ Res* 1988;63:351–360.



- [86] Felix R, Pensky W, Wagner J, Thurn P, Winkler C. Selektives Koronarogramm und koronares Perfusionsszintigramm: I. Normale Perfusionsverhältnisse. *Fortschr Röntgenstr* 1974;5:513–529.
- [87] Felix R, Winkler C, Schaede A. Die Bedeutung radiologischer und nuklearmedizinischer Methoden für die Diagnose und die Operationsindikation der koronaren Herzerkrankung. *Radiologe* 1976;16:94–104.
- [88] Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, Natali A, Parodi O, Camici PG. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 1993;264:E308–E315.
- [89] Ferrari R. The new ischemic syndromes — an old phenomenon disguised with a new glossary? (Editorial). *Cardiovasc Res* 1997;36:298–300.
- [90] Ferrari R, Cargnoni A, Bernocchi P, Pasini E, Curello S, Ceconi C, Ruigrok TJC. Metabolic adaptation during a sequence of no-flow and low-flow ischemia: a possible trigger for hibernation. *Circulation* 1996;94:2587–2596.
- [91] Feuvray D. Ultrastructural, functional, and metabolic correlates in the ischemic rat heart. Effects of free fatty acid. *Adv Myocardiol* 1983;4:441–446.
- [92] Fischer Y, Böttcher U, Eblenkamp M, Thomas J, Jüngling E, Rösen P, Kammermeier H. Glucose transport and glucose transporter GLUT 4 are regulated by product(s) of intermediary metabolism in cardiomyocytes. *Biochem J* 1997;321:629–638.
- [93] Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, Piessens J, Thoné F, van Ermen H, de Geest H. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinants of reversible segmental asynergy post revascularization surgery. *Am Heart J* 1981;102:846–857.
- [94] Fox KAA, Abendschein DR, Ambos HD, Sobel BE, Bergmann SR. Efflux of metabolized and nonmetabolized fatty acid from canine myocardium. *Circ Res* 1985;57:232–243.
- [95] Fox KAA, Nomura H, Sobel BE, Bergmann SR. Consistent substrate utilization despite reduced flow in hearts with maintained work. *Am J Physiol* 1983;244:H799–H806.



- [96] Franken PF, Dendale P, de Greeter F, Demoor D, Bossuyt A, Block P. Prediction of functional outcome after myocardial infarction using BMIPP and sestamibi scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:718–722.
- [97] Franken PR, de Geeter F, Dendale P, Demoor D, Block P, Bossuyt A. Abnormal free fatty acid uptake in subacute myocardial infarction after coronary thrombolysis: correlation with wall motion and inotropic reserve. *J Nucl Med* 1994; 35:1758–1765.
- [98] Freundlieb C, Höck A, Vyska K, Feinendegen LE, Machulla HJ, Stöcklin G. Myocardial imaging and metabolic studies with 17-<sup>123</sup>I-Iodoheptadecanoic acid. *J Nucl Med* 1980;21:1043–1050.
- [99] Fridrich L, Pichler M, Gassner A, Vagner M, Mostbeck G, Eghbalian F. Tracer elimination in I-123-heptadecanoic acid: half-life, component ratio and circumferential washout profiles in patients with cardiac disease. *Eur Heart J* 1985; 6(suppl B):61–70.
- [100] Fujibayashi Y, Nohara R, Hosokawa R, Okuda K, Yonekura Y, Tamaki N, Konishi J, Sasayama S, Yokoyama Y. Metabolism and kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium. *J Nucl Med* 1996;37:757–761.
- [101] Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, Yamamoto K, Konishi J, Yokoyama A. Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990;31:1818–1822.
- [102] Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, Yamaki M, Takahashi N, Yamaoka M, Tojo T, Tomoike H. Prediction of functional recovery in acute myocardial infarction: comparison between sestamibi reverse redistribution and sestamibi/BMIPP mismatch. *J Nucl Cardiol* 1998;5:119–127.
- [103] Fukuzawa S, Ozawa S, Nobuyoshi M, Inagaki Y. Reverse redistribution on Tl-201 SPECT images after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: possible mechanism and prognostic implications. *Heart Vessels* 1992;7:141–147.
- [104] Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross Jr. J. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1984;247:H727–H738.

- [105] Gallagher KP, Osakada G, Hess OM, Koziol JA, Kemper WS, Ross Jr JR. Subepicardial segmental function during coronary stenosis and the role of myocardial fiber orientation. *Circ Res* 1982;50:352–359.
- [106] Gamache DA, Hess ML, Franson RC. Phospholipid alterations in canine cardiac sarcoplasmic reticulum induced by an acid-active phospholipase C. *Basic Res Cardiol* 1987;82(suppl.1):107–112.
- [107] Gao WD, Atar D, Liu Y, Perez NG, Murphy AM, Marban E. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res* 1997;80:393–399.
- [108] Gerber B, Melin JA, Bol A, Vanoverschelde VL. Attenuated response of myocardial glucose utilization to insulin stimulation in hibernating myocardium. *Circulation* 1995;92:I–313(abstract).
- [109] Gerber BL, Vanoverschelde JLJ, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, Melin JA. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. *Circulation* 1996;94:651–659.
- [110] Gercken G, Trotz M. Fatty acid synthesis in the arrested rabbit heart during ischemia. *Pfluegers Arch* 1983;398:69–72.
- [111] Ghinea N, Fixman A, Alexandru D, Popov D, Hasu M, Ghitescu L, Eskenasy M, Simionescu M, Simionescu N. Identification of albumin binding proteins in capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 1988;107:231–239.
- [112] Ghitescu L, Fixman A, Simionescu M, Simionescu N. Specific binding sites for albumin restricted to plasmalemmal vesicles of continuous capillary endothelium: receptor-mediated transcytosis. *J Cell Biol* 1986;102:1304–1311.
- [113] Giubbini R, Galli M, Campini R, Bosimini E, Bencivelli W, Tavazzi L. Effects of mental stress on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1991;83(suppl.):II–100–107.
- [114] Gloster J, Harris P. Effects of anaerobiosis on the incorporation of (<sup>14</sup>C) acetate into lipid in the perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1972;4:213–228.
- [115] Goldberg M, Zhang HL, Steinberg SF. Hypoxia alters the subcellular distribution of protein kinase C isoforms on neonatal rat ventricular myocytes. *J Clin Invest* 1996;99:55–61.

- [116] Goodman MM, Knapp Jr. FF, Callahan AP, Ferren LA. A new, well-retained myocardial imaging agent: radioiodinated 15-(p-Iodophenyl)-6-tellura-pentadecanoic acid. *J Nucl Med* 1982;23:904–908.
- [117] Goodwin GW, Arteaga JR, Taegtmeier H. Glycogen turnover in the isolated working rat heart. *J Biol Chem* 1995;270:9234–9240.
- [118] Goresky CA, Stremmel W, Rose CP, Guirguis S, Schwab AJ, Diede HE, Ibrahim E. The capillary transport system for free fatty acids in the heart. *Circ Res* 1994;74:1015–1026.
- [119] Goudernant JF, Brodure G, Mottet I, Demeure R, Melin J, Vanoverschelde JL. Inhibition of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase abolishes the protection afforded by glycolysis against myocardial ischemic injury. *Circulation* 1995;92(suppl.1):I-631 (abstract).
- [120] Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993;295:329–341.
- [121] Gradinak S, Coleman GM, Taegtmeier H, Sweeney F, Frazier H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1989;48:484–489.
- [122] Greve G, Saetersdal T. Problems related to infarct size measurements in the rat heart. *Acta Anat Basel* 1991;142:366–373.
- [123] Gorge G, Chatelain P, Schaper J, Lerch R. Effect of increasing degrees of ischemic injury on myocardial oxidative metabolism early after reperfusion in isolated rat hearts. *Circ Res* 1991;68:1681–1692.
- [124] Grong K, Jodalen H, Strangeland L, Vik-Mo H, Lekven J. Cellular lipid accumulation in different regions of myocardial infarcts in cat during beta adrenergic blockade with timolol. *Cardiovasc Res* 1986;20:248–255.
- [125] Gross GJ, Faber NE, Hardman HF, Warltier DC. Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol* 1986;250:H372–H377.
- [126] Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channels and myocardial preconditioning. *Circ Res* 1999;84:973–979.

- [127] Gross RW, Sobel BE. Rabbit myocardial cytosolic lysophospholipase. Purification, characterization, and competitive inhibition by L-palmitoyl carnitine. *J Biol Chem* 1983;258:5221–5226.
- [128] Grynberg A, Demaison L. Fatty acid oxidation in the heart. *J Cardiac Pharmacol* 1996;28(suppl.1):S11–S17.
- [129] Gunton RW, Evans JR, Baker RG, Spears JC, Beanlands DS. Demonstration of myocardial infarction by photoscans of the heart in man. *Am J Cardiol* 1965;16:482–487.
- [130] Gupta DK, Jewitt DE, Young R, Hartog M. Increased plasma-free-fatty-acid concentrations and their significance in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969;2:1209–1213.
- [131] Hagar JM, Hale SL, Kloner RA. Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. *Circ Res* 1991;68:61–68.
- [132] Hagenfeldt L, Wester PO. Plasma levels of individual free fatty acids in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1973;194:357–362.
- [133] Hansen CL, Corbett JR, Pippin JJ, Jansen DE, Kulkarni PV, Ugolini V, Henderson E, Akers M, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT. Iodine-123 phenylpentadecanoic acid and single photon emission computed tomography in identifying left ventricular regional metabolic abnormalities in patients with coronary heart disease: comparison with thallium-201 myocardial tomography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:78–87.
- [134] Hansen CL, Heo J, Oliner C, van Decker W, Iskandrian AS. Prediction of improvement in left ventricular function with iodine-123-IPPA after coronary revascularization. *J Nucl Med* 1995;36:1987–1993.
- [135] Hansen CL, van Decker W, Iskandrian AS. Comparison of I-123 IPPA and thallium-201 for the prediction of functional improvement after myocardial revascularization. *Nuklearmedizin* 1998;37(suppl):S15–S19.
- [136] Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T, Tadamura E, N.Tamaki, Konishi J, Sasayama S. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with  $^{11}\text{C}$  acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation* 1996;94:1834–1841.

- [137] Hearse DJ. Myocardial ischemia: can we agree on a definition for the 21st century. *Cardiovasc Res* 1994;28:1737–1744.
- [138] Hearse DJ. Stunning: three questions and concerns. *Basic Res Cardiol* 1995;90:263–265.
- [139] Heathers GP, Brunt PV. The effect of coronary artery occlusion and reperfusion on the activation of triglyceride lipase and glycerol-3-phosphate acyl transferase in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:907–916.
- [140] Heathers GP, Yamada KA, Kanter EM, Corp PB. Long chain acylcarnitines mediate the hypoxia-induced increase in alpha 1-adrenergic receptors on adult canine myocytes. *Circ Res* 1987;61:735–746.
- [141] Henderson AH, Most AS, Parmley WW, Gorlin G, Sonnenblick EH. Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids during hypoxia. *Circ Res* 1970;26:439–449.
- [142] Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev* 1998;78:1055–1085.
- [143] Heusch G, Ferrari R, Hearse DJ, Ruigrok TJC, Schulz R. ‘Myocardial hibernation’ — questions and controversies. *Cardiovasc Res* 1997;36:301–309.
- [144] Heusch G, Rose J, Skyschally A, Post H, Schulz R. Calcium responsiveness in regional myocardial short-term hibernation and stunning in the in situ porcine heart: inotropic responses to postextrasystolic potentiation and intracoronary calcium. *Circulation* 1996;93:1556–1566.
- [145] Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978;234:H653–H659.
- [146] Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978–985.
- [147] Heyndrickx GR, Wijns W, Vogelaers D, Degrieck Y, Bol A, Vandeplasseche G, Melin JA. Recovery of regional contractile function and oxidative metabolism in stunned myocardium induced by 1-hour circumflex coronary artery stenosis in chronically instrumented dogs. *Circ Res* 1993;72:901–913.

- [148] Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, Okuda K, Ogino M, Hata T, Fujita M, Tamaki N, Konishi J, Sasayama S. Myocardial kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium after regional ischemia and reperfusion: Implications for clinical SPECT. *J Nucl Med* 1997;38:1857–1863.
- [149] Huang XQ, Liedtke AJ. Alterations in fatty acid oxidation in ischemic and reperfused myocardium. *Mol Cell Biochem* 1989;88:145–153.
- [150] Hudon MP, Lyster DM, Jamieson WR, Qayumi AK, Sartori C, Dougan H. The metabolism of 15-p-(<sup>123</sup>I)-iodophenylpentadecanoic acid in a surgically induced canine model of regional ischemia. *Eur J Nucl Med* 1990;16:199–204.
- [151] Hull FE, Radloff JF, Sweeley CC. Fatty acid oxidation by ischemic myocardium. *Recent Adv Stud Card Struct Metab* 1975;8:153–165.
- [152] Hutter JF, Piper M, Spieckermann PG. Effect of fatty acid oxidation on efficiency of energy production in rat heart. *Am J Physiol* 1985;249:H723–H728.
- [153] Ichihara K, Neeley JR. Recovery of ventricular function in reperfused ischemic rat hearts exposed to fatty acids. *Am J Physiol* 1985;249:H492–H497.
- [154] Indolfi C, Piscione F, Perrone-Filardi P, Prastaro M, di Lorenzo E, Sacca L, Condorelli M, Chiariello M. Inotropic stimulation by dobutamine increases left ventricular regional function at the expense of metabolism in hibernating myocardium. *Am Heart J* 1996;132:542–549.
- [155] Ito BR. Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction Association with reduced contractile function and metabolic downregulation. *Circulation* 1995;91:2058–2070.
- [156] Ito T, Tanouchi J, Kato J, Morioka T, Nishino M, Iwai K, Tanahashi H, Yamada Y, Hori M, Kamada T. Recovery of impaired left ventricular function in patients with acute myocardial infarction is predicted by the discordance in defect size on <sup>123</sup>I-BMIPP and <sup>201</sup>Tl SPET images. *Eur J Nucl Med* 1996;23:917–923.
- [157] van J. J. Bax AE, van Domburg RT, Valkema R, Cornel JH, Reijns AE, Krenning EP, Roelandt JR. Dobutamine stress thallium-201 single-photon emission tomography versus echocardiography for evaluation of the extent and location of coronary artery disease late after myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1999;26:467–473.

- [158] Jéquier E. Effect of lipid oxidation on glucose utilization in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl.):527S–530S.
- [159] Jeroudi MO, Triana FJ, Patel BS, Bolli R. Effect of superoxid dismutase and catalase, given separately, on myocardial “stunning”. *Am J Physiol* 1990; 259:H889–H901.
- [160] Jesmok GJ, Warltier DC, Gross GJ, Hardman HF. Transmural triglycerides in acute myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1978;12:659–665.
- [161] Jodalén H, Strangéland L, Grong K, Vik-Mo H, Lekven J. Lipid accumulation in the myocardium during acute regional ischaemia in rats. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:973–980.
- [162] Jordan K, Knoop BO. Meßtechnik. In: *Nuklearmedizin* (Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O, eds.). Georg Thieme Verlag, 3rd ed., 2001; pp. 47–78, pp. 47–78.
- [163] Julien P, Dagenais PR, Gailis L, Roy PE. Role of cardiac lymph and interstitial fluid in lipid metabolism of canine heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56:1041–1046.
- [164] Kajiyama KJ, Pauly DF, Hughes H, Yoon SB, Entman ML, McMillin-Wood JB. Protection by verapamil of mitochondrial glutathione equilibrium and phospholipid changes during reperfusion of ischemic canine myocardium. *Circ Res* 1987;61:301–310.
- [165] Kammermeier H, Schmidt P, Jüngling E. Free energy change of ATP–hydrolysis: a causal factor of early hypoxic failure of the myocardium? *J Mol Cell Cardiol* 1982;14:267–277.
- [166] Kantor PF, Dyck JR, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart. *Am J Med Sci* 1999;318:3–14.
- [167] Kazuya T, hashida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993;72:1293–1299.
- [168] Kennedy PL, Corbett JR, Kulkarni PV, Wolfe CL, Jansen DE, Hansen CL, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT. Iodine 123-phenylpentadecanoic acid myocardial scintigraphy: usefulness in the identification of myocardial ischemia. *Circulation* 1986;74:1007–1015.



- [169] Kentish JC. The effects of inorganic phosphate and creatine phosphate on the force production in skinned muscle from rat ventricle. *J Physiol Lond* 1986; 370:585–604.
- [170] Keul J, Doll E, Steim H, Homburger H, Kern H, Reindell H. Über den Stoffwechsel des menschlichen Herzens I. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1965;282:1–27.
- [171] Kingsley-Hickman PB, Sako EY, Ugurbil K, From AH, Foker JE. <sup>31</sup>P NMR measurement of mitochondrial uncoupling in isolated rat hearts. *J Biol Chem* 1990;265:1545–1550.
- [172] Kitakaze M, Marban E. Cellular mechanism of the modulation of contractile function by coronary perfusion pressure in ferret hearts. *J Physiol Lond* 1989; 414:455–472.
- [173] Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E, Participants. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning. An NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97:1848–1867.
- [174] Kloner RA, Darsee JR, deBoer LW, Carlson N. Early pathologic detection of acute myocardial infarction. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:403–406.
- [175] Kloner RA, Yellon D. Does ischemic preconditioning occur in patients? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1133–1142.
- [176] Knabb RM, Bergmann SR, Fox KAA, Sobel BE. The temporal pattern of recovery of myocardial perfusion and metabolism delineated by positron emission tomography after coronary thrombolysis. *J Nucl Med* 1987;28:1563–1570.
- [177] Knapp WH, Vyska K, Machulla HJ, Notohamiprodjo G, Schmidt U, Knust EJ, Gleichmann U. Double-nuclide study of the myocardium using Tl-201 and I-123-labeled fatty acids in non-ischemic myocardial diseases 1988;27:72–78.
- [178] Knapp Jr. FF, Ambrose KR, Goodman MM. New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac imaging. *Eur J Nucl Med* 1986;12:S39–S44.
- [179] Knapp Jr. FF, Goodman MM. The design and biological properties of iodine-123 labelled  $\beta$ -methyl-branched fatty acids. *Eur Heart J* 1985;6(suppl B):71–83.
- [180] Knapp Jr. FF, Goodman MM, Callahan AP, Ferren LA, Kabalka GW, Sastry KAR. New myocardial imaging agents: stabilization of radioiodine as a terminal vinyl iodide moiety on tellurium fatty acids. *J Med Chem* 1983;26:1293–1300.



- [181] Knapp Jr. FF, Srivastava PC, Callahan AP, Cunningham EB, Kabalka GW, Sastry KAR. Effect of tellurium position on the myocardial uptake of radioiodinated 18-iodotellura- 17-octadecenoic acid analogues. *J Med Chem* 1984;27:57–63.
- [182] Kobayashi H, Kusakabe K, Momose M, Okawa T, Inoue S, Iguchi N, Hosoda S. Evaluation of myocardial perfusion and fatty acid uptake using a single injection of iodine-123-BMIPP in patients after acute coronary syndromes. *J Nucl Med* 1998;39:1117–1122.
- [183] Koerner JE, Anderson BA, Dage RC. Protection against postischemic myocardial dysfunction in anesthetized rabbits with scavengers of oxygen-derived free radicals: superoxid dismutase plus catalase, N-2-mercaptopropionyl glycine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:185–191.
- [184] Kojima S, Wu ST, Watters TA, Parmley WW, Wikman-Coffelt J. Effects of perfusion pressure on intracellular calcium, energetics, and function in perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1993;264:H183–H189.
- [185] Kornberg HL. Anaplerotic sequences and their role in metabolism. *Essays Biochem* 1966;1:1–31.
- [186] Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Power TP, Petruolo S, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. *Circulation* 1996;94:660–666.
- [187] Krause S, Hess ML. Characterization of cardiac sarcoplasmic reticulum dysfunction during short-term, normothermic, global ischemia. *Circ Res* 1984;55:176–184.
- [188] Kroll K, Kinzie DJ, Gustafson LA. Open-system kinetics of myocardial phosphoenergetics during coronary underperfusion. *Am J Physiol* 1997;272:H2563–H2576.
- [189] Kropp J, Ambrose KR, Knapp FF, Nissen HP, Biersack HJ. Incorporation of radioiodinated IPPA and BMIPP fatty acid analogues into complex lipids from isolated rat hearts. *Nucl Med Biol* 1992;19:283–288.
- [190] Kropp J, Koehler U, Knapp Jr. FF, Biersack HJ. (p-<sup>123</sup>I-Iodophenyl)-3-R,S-methyl-pentadecanoic acid (BMIPP) to evaluate ischemia in patients with coronary artery disease (CAD). *Eur J Nucl Med* 1991;18:650 (abstract).

- [191] Kropp J, Likungu J, Kirchhoff PG, Knapp Jr. FF, Reichmann K, Reske SN, Biersack HJ. Single photon emission tomography imaging of myocardial oxidative metabolism with 15-(pp-[<sup>123</sup>I]iodophenyl)pentadecanoic acid in patients with coronary artery disease and aorto-coronary bypass graft surgery. *Eur J Nucl Med* 1991;18:467–474.
- [192] Kübler W, Katz AM. Mechanism of early “pump” failure of the ischemic heart: possible role of adenosine triphosphate depletion and inorganic phosphate accumulation. *Am J Cardiol* 1977;40:467–471.
- [193] Kurata C, Kobayashi A, Yamazaki N. Dual tracer autoradiographic study with thallium-201 and radioiodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. *J Nucl Med* 1989;30:80–87.
- [194] Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, Kawai H, Kaneko M. Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1992;33:6–13.
- [195] Kurien VA, Oliver MF. A metabolic cause for cardiac arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1970;1:813–815.
- [196] Kurien VA, Yates PA, Oliver MF. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary artery occlusion. *Eur J Clin Invest* 1971;1:225–241.
- [197] Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal  $\text{Ca}^{2+}$ -activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986;59:270–282.
- [198] Lamers JMJ, de Jonge-Stinis JT, Verdouw PD, Hülsman WC. On the possible role of long chain fatty acyl carnitine accumulation in producing functional and calcium permeability changes in membranes during myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1987;21:313–322.
- [199] Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Arch* 1895;61:291–332.
- [200] Larsson S. Gamma camera emission tomography. *Acta radiologica* 1980;suppl. 363.

- [201] Laxson DD, Homans DC, Dai XZ, Sublett E, Bache RJ. Oxygen consumption and coronary reactivity in postischemic myocardium. *Circ Res* 1989;64:9–20.
- [202] Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose–insulin–potassium solutions. *J Card Surg* 1984;9:474–478.
- [203] Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Sherwin RI, Apstein CS. Glucose–insulin–potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:354–362.
- [204] Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, Richards P, Belgrave E. Thallium–201 for medical use. *J Nucl Med* 1974; 16:151–155.
- [205] Lee HH, Dávila-Román VG, Ludbrook PA, Courtois M, Walsh JF, Delano DA, Rubin PJ, Gropler RJ. Dependency of contractile reserve on myocardial blood flow. Implications for the assessment of myocardial viability with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1997;96:2884–2891.
- [206] Leppo JA, Meerdink DJ. Comparative myocardial extraction of two technetium–labeled BATO derivatives (SQ30217, SQ32014) and thallium. *J Nucl Med* 1990; 31:67–74.
- [207] Lerch R, Tamm C, Papageorgiou I, Benzi RH. Myocardial fatty acid oxidation during ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992;116:103–109.
- [208] Liang CS, Doherty JU, Faillace R, Maekawa K, Arnold S, Gavras H, Hood Jr. WB. Insulin infusion in conscious dogs. Effects on systemic and coronary hemodynamics, regional blood flow, and plasma catecholamines. *J Clin Invest* 1982;69:1321–1336.
- [209] Liedtke AJ, Demaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988;62:535–542.
- [210] Liedtke AJ, Hughes HC, Neely JR. Metabolic responses to varying restrictions of coronary blood flow in swine. *Am J Physiol* 1975;228:655–662.
- [211] Liedtke AJ, Nellis SH, Mjos OD. Effects of reducing fatty acid metabolism on mechanical function in regionally ischemic hearts. *Am J Physiol* 1984; 247:H387–H394.

- [212] Liedtke AJ, Renstrom B, Nellis SH, Subramanian R, Woldegiorgis G. Myocardial metabolism in chronic reperfusion after nontransmural infarction in pig hearts. *Am J Physiol* 1993;265:H1614–H1622.
- [213] Links JM, Frank TL, Becker LC. Effect of differential tracer washout during SPECT acquisition. *J Nucl Med* 1991;32:2253–2257.
- [214] Lopaschuk GD, Saddik M. The relative contribution of glucose and fatty acids to ATP production in hearts reperfused following ischemia. *Mol Cell Biochem* 1992;116:111–116.
- [215] Lopaschuk GD, Spafford MA, Davies NJ, Wall SR. Glucose and palmitate oxidation in isolated working rat hearts reperfused after a period of transient global ischemia. *Circ Res* 1990;66:546–553.
- [216] Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:135–144.
- [217] Lucchesi BR, Medina M, Kniffen FJ. The positive inotropic action of insulin in the canine heart. *Eur J Pharmacol* 1972;18:107–115.
- [218] Luxton MR, Miller NE, Oliver MF. Anti-lipolytic therapy in angina pectoris. *Br Heart J* 1976;38:1204–1208.
- [219] Ma L, Chen L, Gillam L, Waters DD, Chen C. Nitroglycerin enhances the ability of dobutamine stress echocardiography to detect hibernating myocardium. *Circulation* 1997;96:3992–4001.
- [220] Machulla H, Marsmann M, Dutschka K. Biochemical concept and synthesis of radioiodinated phenyl fatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur J Nucl Med* 1980;5:171–173.
- [221] Machulla HJ. Carrier-mediated transport of fatty acids causes mismatch between measurements of perfusion and fatty acid metabolism in the myocardium [letter]. *J Nucl Med* 1996;37:547.
- [222] Machulla HJ, Dutschka K, van Breuning D, Chen T. Development of 15-(p-<sup>123</sup>I-phenyl)-pentadecanoic acid for in-vivo diagnosis of the myocardium. *J Radioanal Chem* 1981;65:279.

- [223] Machulla HJ, Knust EJ.  $^{123}\text{J}$ -markierte Fettsäuren für die Funktionsdiagnostik des Myokards. *Radiologe* 1984;24:264–271.
- [224] Machulla HJ, Stöcklin G, Kupfernagel C, Freundlieb C, Höck A, Vyska K, Feinendegen LE. Comparative evaluation of fatty acids labelled with  $^{11}\text{C}$ ,  $^{34\text{m}}\text{Cl}$ ,  $^{77}\text{Br}$  and  $^{123}\text{I}$  for metabolic studies of the myocardium. *J Nucl Med* 1978; 19:298–302.
- [225] Mäki M, Luotolathi M, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, Ruotsalainen U, Haaparanta M, Solin O, Hartiala J, Harkonen R, Knuuti J. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation* 1996;93.
- [226] Mäki MT, Haaparanta M, Nuutila P, Oikonen V, Luotolahti M, Eskola O, Knuuti JM. Free fatty acid uptake in the myocardium and skeletal muscle using fluorine-18-fluoro-6-thia-heptadecanoic acid. *J Nucl Med* 1998;39:1320–1327.
- [227] Mäki MT, Haaparanta MT, Luotolathi MS, Nuutila P, Voipio-Pulki LM, Bergman JR, Solin OH, Knuuti JM. Fatty acid uptake is preserved in chronically dysfunctional but viable myocardium. *Am J Physiol* 1997;273:H2473–H2480.
- [228] Manché A, Edmondson SJ, Hearse DJ. Dynamics of early postischemic myocardial functional recovery. *Circulation* 1995;92:526–534.
- [229] Marber MS, Yellon DM. Myocardial adaptation, stress proteins, and the second window of protection. *Ann NY Acad Sci* 1996;793:123–141.
- [230] Marie PY, Menu P, Angioï M, Mertes PM, Ayalew A, Hassan N, Olivier P, Fagret D, Karcher G, Danchin N, Pasqualini R, Bertrand A. The kinetics of beta-methyl-substituted labelled fatty acids in ischaemic myocardium: an analysis in man and with a blood-perfused isolated heart model. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:474–482.
- [231] Marin-Neto JA, Dilsizian V, Arrighi JA, Freedman NM, Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Bonow RO. Thallium reinjection demonstrates viable myocardium in regions with reverse redistribution. *Circulation* 1993;88:1736–1745.
- [232] Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC, Lammertsma AA, Ell PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996;93:737–744.

- [233] Martin C, Schulz R, Rose J, Heusch G. Inorganic phosphate content and free energy change of ATP hydrolysis in regional short-term hibernating myocardium. *Cardiovasc Res* 1998;39:318–326.
- [234] Martin HN. A new method of studying the mammalian heart. *Stud Biol Lab Johns Hopkins Univ* 1883;2:119–130.
- [235] Marzullo P, Parodi O, Sambuceti G, Giorgetti A, Picano E, Gimelli A, Salvadori P, l'Abbate A. Residual coronary reserve identifies segmental viability in patients with wall motion abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:342–350.
- [236] Matsumura Y, Saeki E, Inoue M, Hori M, Kamada T. Inhomogenous disappearance of myofilament-related cytoskeletal proteins in stunned myocardium of guinea pig. *Circ Res* 1996;79:447–454.
- [237] Matsunari I, Saga T, Taki J, Akashi Y, Hirai J, Wakasugi T, Aoyama T, Matoba M, Ichiyanagi K, Hisada K. Kinetics of iodine-123-BMIPP in patients with prior myocardial infarction: assessment with dynamic rest and stress images compared with stress thallium-201 SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:1279–1285.
- [238] Matsunari I, Saga T, Taki J, Akashi Y, Hirai J, Wakasugi T, Aoyama T, Matoba M, Ichiyanagi K, Hisada K. Improved myocardial fatty acid utilization after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Nucl Med* 1995;36:1605–1607.
- [239] McElroy DD, Walker WE, Taegtmeier H. Glycogen loading improves left ventricular function of the rabbit heart after hypothermic ischemic arrest. *J Appl Cardiol* 1989;4:455–465.
- [240] McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system. *Eur J Biochem* 1997;244:1–14.
- [241] Meerdink DJ, Leppo JA. Comparison of hypoxia and ouabain effects on the myocardial uptake kinetics of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. *J Nucl Med* 1989;30:1500–1506.
- [242] Meerdink DJ, Leppo JA. Experimental studies of the physiologic properties of technetium-99m agents: Myocardial transport of perfusion agents. *Am J Cardiol* 1990;66:9E–15E.
- [243] Meleca MJ, McGoron AJ, Gerson MC, Millard RW, Gabel M, Biniakiewicz D, Roszell NJ, Walsh RA. Flow versus uptake comparisons of thallium-201 with

- technetium-99m perfusion tracers in a canine model of myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1997;38:1847–1856.
- [244] Messineo FC, Pinto PB, Katz AM. Palmitic acid enhances calcium sequestration by isolated sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol* 1980;12:725–732.
- [245] Metz CE, Herman BA, Roe CA. Statistical comparison of two ROC curve estimates obtained from partially-paired datasets. *Med Decis Making* 1998;18:110–121.
- [246] Mickle DAG, del Nido PJ, Wilson GJ, Harding RD, Romaschin AD. Exogenous substrate preference of the post-ischaemic myocardium. *Cardiovasc Res* 1986;20:256–263.
- [247] Miller DD, Gill JB, Livini E, Elmaleh DR, Aretz T, Boucher CA, Strauss HW. Fatty acid analogue accumulation: A marker of myocyte viability in ischemic-reperfused myocardium. *Circ Res* 1988;63:681–692.
- [248] Mills I, Fallon JT, Wrenn D, Sasken H, Gray W, Bier J, Levine D, Berman S, Gilson M, Gerwitz H. Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 1994;266:H447–H457.
- [249] Mitchell MB, Meng X, Ao L, j. M. Brown, Harker AH, Banerjee A. Preconditioning of isolated rat heart mediated by protein kinase C. *Circ Res* 1995;76:73–81.
- [250] Miura T. Adenosine and bradykinin: Are they independent triggers of preconditioning? *Basic Res Cardiol* 1996;91:20–22.
- [251] Miyamae M, Camacho SA, Rooney WD, Modin G, Zhou HZ, Weiner MW, Figueredo VM. Inorganic phosphate and coronary perfusion pressure mediate contractile dysfunction during mild ischemia. *Am J Physiol* 1997;273:H566–H572.
- [252] Molapara-Saless F, Liedtke AJ, Nellis SH. Effects of fatty acid blocking agents, oxfenicine and 4-bromocrotonic acid, on performance in aerobic and ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19:509–520.
- [253] Moore KH, Bonema JD, Solomon FJ. Long-chain acyl CoA and acylcarnitine hydrolase activities in normal and ischemic rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:905–913.



- [254] Moore KH, Radloff JR, Hull FE, Sweeley CC. Incomplete fatty acid oxidation by ischemic heart: beta-hydroxy fatty acid production. *Am J Physiol* 1980; 239:H257–H265.
- [255] Morguet AJ, Kögler A, Schmitt HA, Emrich D, Kreuzer H, Munz DL. Assessment of myocardial viability in persistent defects on thallium-201 SPECT after reinjection using gradient-echo MRI. *Nuklearmedizin* 1996;35:146–152.
- [256] Morguet AJ, Munz DL, Klein HH, Pich S, Conrady A, Nebendahl K, Kreuzer H, Emrich D. Myocardial distribution of indium-111-antimyosin Fab and technetium-99m-sestamibi in experimental nontransmural infarction. *J Nucl Med* 1992;33:223–228.
- [257] Mori T, Minamiji K, Kurogane H, Ogawa K, Yoshida Y. Rest-injected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 1991;32:1718–1724.
- [258] Most AS, Capone RJ, Szydluk P, Bruno CA, Devona TS. Failure of free fatty acids to influence degree of myocardial injury following acute coronary artery occlusion in pigs. *Cardiology* 1974;59:201–212.
- [259] Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994;219:713–725.
- [260] Munz DL, Morguet AJ, Sandrock D, Toman AS, Figulla HR, Kreuzer H, Emrich D. <sup>201</sup>Tl-Re-Injektion nach Belastungs-Redistributionsmyokardszintigraphie: Eine neue Methode zur Unterscheidung zwischen Narbe und vitalem Myokard. *Dtsch Med Wschr* 1991;116:361–366.
- [261] Murray G, Schad N, Ladd W, Allie D, van der Zwagg R, Avet P, Rockett J. Metabolic cardiac imaging in severe coronary disease: assessment of viability with iodine-123-iodophenylpentadecanoic acid and a multicrystal gamma camera, and correlation with biopsy. *J Nucl Med* 1992;33:1269–1277.
- [262] Murray GL, Schad NC, Magill HL, van der Zwaag RV. Myocardial viability assessment with dynamic low-dose iodine-123-iodophenylpentadecanoic acid metabolic imaging: Comparison with myocardial biopsy and reinjection SPECT thallium after myocardial infarction. *J Nucl Med* 1994;35(suppl.):43S–48S.
- [263] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–1136.



- [264] Myears DW, Sobel BE, Bergmann SR. Substrate use in ischemic and reperfused canine myocardium: quantitative considerations. *Am J Physiol* 1987;253:H107–H114.
- [265] Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free–radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation* 1985;72:915–921.
- [266] Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters Jr. WL, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium: Comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest–redistribution Tl–201 tomography and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:985–993.
- [267] Nakata T, Hashimoto A, Kobayashi H, Miyamoto K, Tsuchihashi K. Outcome significance of thallium–201 and iodine–123–BMIPP perfusion–metabolism mismatch in preinfarction angina. *J Nucl Med* 1998;39:1492–1499.
- [268] Nakata T, Tanaka S, Hamagami S, Miyamoto K, Oh-hori K, Iimura O. Detection of impaired fatty acid metabolism and dyskinesia in hypertrophic cardiomyopathy with iodine-123-BMIPP. *J Nucl Med* 1996;37:1679–1681.
- [269] Nao BS, McClanahan TB, Groh MA, Schott RJ, Gallagher KP. The time limit of effective ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 1990;82(suppl.III):III–271(abstr.).
- [270] Neely JR, Grotyohann LW. Role of glycolytic products in damage to myocardium: dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused canine myocardium. *Circ Res* 1984;55:816–824.
- [271] Neill WA, Ingwall JS, Andrews E, Gopal MA, Klein K, M.Kramer, Oxendine JM, Piotrowski ZH, Reis I. Stabilization of a derangement in adenosine triphosphate metabolism during sustained, partial ischemia in the dog heart. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:894–900.
- [272] Nellis SH, Liedtke AJ, Renstrom B. Distribution of carbon flux within fatty acid utilization during myocardial ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1991;69:779–790.
- [273] Newsholme EA, Crabtree B. Theoretical principles in the approach to control of metabolic pathways and their application to glycolysis in muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:839–856.

- [274] Nicholl TA, Lopaschuk GD, McNeill JH. Effects of free fatty acids and dichloroacetate on isolated working diabetic rat heart. *Am J Physiol* 1991;261:H1053–H1059.
- [275] Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno FP, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980;61:797–801.
- [276] Nieuwenhoven van FA, Verstijnen CPHJ, van Eys GJJM, van Breda E, de Jong YF, van der Vusse GJ, Glatz JFC. Fatty acid transfer across the myocardial capillary wall: no evidence of a substantial role for cytoplasmic fatty acid-binding protein. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1635–1647.
- [277] Nishimura T, Sago M, Kihara K, Oka H, Shimonagata T, Katabuchi T, Hayashi M, uehara T, Hayashida K, Noda H, Takano H. Fatty acid myocardial imaging using  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid utilization in canine myocardial infarction (occlusion and reperfusion model). *Eur J Nucl Med* 1989;15:341–345.
- [278] Nohara R, Hosokawa R, Hirai T, Okuda K, Ogino M, Fujibayashi Y, Fujita M, Sasayama S. Effect of metabolic substrate on BMIPP metabolism in canine myocardium. *J Nucl Med* 1998;39:1132–1137.
- [279] Nohara R, Okuda K, Ogino M, Hosokawa R, Tamaki N, Konishi J, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Fujita M, Sasayama S. Evaluation of myocardial viability with iodine-123-BMIPP in a canine model. *J Nucl Med* 1996;37:1403–1407.
- [280] Norseth J, Thomassen MS. Stimulation of micro-peroxisomal  $\beta$ -Oxidation in rat heart by high-fat diets. *Biochim Biophys Acta* 1983;751:312–320.
- [281] Nuutila P, Koivisto VA, Knuuti J, Ruotsalainen U, Teras M, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Voipiopulkki LM, Wegelius U, Ykijarvinen H. Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1992;89:1767–1774.
- [282] Offstad J, Kirkeboen KA, Ilebekk A, Downing SE. ATP gated potassium channels in acute myocardial hibernation and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1994;28:872–880.
- [283] Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum-free-fatty-acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968;1:710–715.

- [284] Opie LH, Norris R, Thomas M, Holland A, Owen P, van Norden M. Failure of high concentrations of circulating free fatty acids to provoke arrhythmias in experimental myocardial infarction. *Lancet* 1971;1:818–822.
- [285] Opie LH, Tansey M, Kennelly BM. Proposed metabolic vicious circles in patients with large myocardial infarcts and high plasma–free–fatty–acid concentrations. *Lancet* 1977;2:890–892.
- [286] Othe N, Hashimoto T, Banno T, Narita H, Kobayashi K, Akita S, Fujinami T. Clinical significance of reverse redistribution on 24-hour delayed imaging of exercise thallium–201 myocardial SPECT: comparison with fluorine–18–FDG–PET imaging and left ventricular wall motion. *J Nucl Med* 1995;36:86–92.
- [287] Otto CA, Brown LE, Wieland DM, Beierwaltes WH. Radioiodinated fatty acids for myocardial imaging: Effects of chain length. *J Nucl Med* 1981;22:613–618.
- [288] Ovize M, Przyklenk K, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992;85:2247–2254.
- [289] Pace L, Cuocolo A, Maurea S, Nicolai E, Imbriaco M, Nappi A, Morisco C, Chiarello M, Trimarco B, Salvatore M. Reverse redistribution in resting thallium–201 myocardial scintigraphy in patients with coronary artery disease: relation to coronary anatomy and ventricular function. *J Nucl Med* 1993;34:1688–1692.
- [290] Pantely GA, Malone SA, Rhen WS, Anselone CG, Arai A, Bristow J, Bristow JD. Regeneration of myocardial phosphocreatine in pigs despite continued moderate ischemia. *Circ Res* 1990;67:1481–1493.
- [291] Pattyn J. "Digital phantom": virtual SPECT reality. *Apex Spectator* 1995;7:22–23.
- [292] Perrone-Fillardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiarello M. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: Rest–4–hour <sup>201</sup>Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712–2719.
- [293] Ping P, Zhang J, Qiu Y, Tang XL, Manchikalapudi S, Cao X, Bolli R. Ischemic preconditioning induces selective translocation of protein kinase C isoforms  $\epsilon$  and  $\eta$  in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total protein kinase C activity. *Circ Res* 1997;81:404–414.

- [294] Pippin J, Jansen D, Henderson E. Myocardial fatty acid utilization of various workloads in normal volunteers: iodine-123 phenylpentadecanoic acid and single photon emission tomography to investigate myocardial metabolism. *Am J Card Imaging* 1992;6:99–108.
- [295] Poe ND, Robinson Jr. GD, Zielinski FW, Cabeen Jr. WR, Smith JW, Gomes AS. Myocardial imaging with  $^{123}\text{I}$  heptadecanoic acid. *Radiology* 1977;124:419–424.
- [296] Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977;55:294–302.
- [297] Prakash R, Parmley WW, Horvat M, Swan HJC. Serum cortisol, plasma free fatty acids, and urinary catecholamines as indicators of complications in acute myocardial infarction. *Circulation* 1972;45:736–745.
- [298] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893–899.
- [299] Przyklenk K, Kloner RA. Superoxid dismutase plus catalase improves contractile function in the canine model of the “stunned” myocardium. *Circ Res* 1986;58:148–156.
- [300] Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimble LW. Quantitative planar rest-redistribution  $^{201}\text{Tl}$  imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630–1641.
- [301] Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for chronic angina — 1981. *Circulation* 1982;72(suppl. V):225–241.
- [302] Rahimtoola SHA. A perspective of three large multicenter randomized trials of coronary artery bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985;72(suppl. V):V-123–V-135.
- [303] Rahman MD, Ziering DL, Mannarelli SJ, Swartz KL, Huang DL, Pascal Jr. RA. Effects of sulfur-containing analogues of stearic acid on growth and fatty acid biosynthesis in the protozoan *Crithidia fasciculata*. *J Med Chem* 1988;31:1656–1659.

- [304] Rakhit RD, Edwards RJ, Marber MS. Nitric oxide, nitrates and ischaemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 1999;43:621–627.
- [305] Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:263–283.
- [306] Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose–fatty acid cycle: its role in insuline sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785–789.
- [307] Randle PJ, Priestman DA, Mistry SC, Halsall A. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem* 1994;55(suppl.):1–11.
- [308] Rüegg JC, Schädler M, Steiger GJ, Müller G. Effect of inorganic phosphate on the contractile mechanism. *Pflugers Arch* 1971;325:359–364.
- [309] Reimer KA, Jennings RB. Ischemic preconditioning: a brief review. *Basic Res Cardiol* 1996;91:1–4.
- [310] Reinhardt CP, Weinstein H, Marcel R, Leppo JA. Comparison of iodine–125–BMIPP and thallium–201 in myocardial hypoperfusion. *J Nucl Med* 1995;36:1645–1653.
- [311] Rellas JS, Corbett JR, Kulkarni PV, Morgan C, DeVous MD, Buja LM, Parkey RW, Willerson JT, Lewis SE. Iodine–123 phenylpentadecanoic acid: detection of acute myocardial infarction and injury in dogs using an iodinated fatty acid and single–photon emission tomography. *Am J Cardiol* 1983;52:1326–1332.
- [312] Renkin EM. Exchangeability of tissue potassium in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1959;197:1211–1215.
- [313] Renkin EM. Transport of potassium–42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am J Physiol* 1959;197:1205–1210.
- [314] Renstrom B, Nellis SH, Liedtke AJ. Metabolic oxidation of glucose during early myocardial reperfusion. *Circ Res* 1989;65:1094–1101.
- [315] Renstrom B, Rommelfanger S, Stone CK, deGrado TR, Carlson KJ, Scarbrough E, Nickles RJ, Liedtke AJ, Holden JE. Comparison of fatty acid tracers FT-HA and BMIPP during myocardial ischemia and hypoxia. *J Nucl Med* 1998;39:1684–1689.

- [316] Reske SN.  $^{123}\text{I}$ -phenylpentadecanoic acid as tracer of cardiac free fatty acid metabolism. Experimental and clinical results. *Eur Heart J* 1985;6(suppl B):39–47.
- [317] Reske SN, Fuchs R, Machulla HJ, Winkler C. Radiochromatographic microanalysis of myocardial lipids prelabeled with radioiodinated fatty acids. *Radiochem Radioanal Letters* 1982;55:257.
- [318] Reske SN, Koischwitz D, Reichmann K, Machulla HJ, Simon H, Knopp R, Winkler C. Cardiac metabolism of 15 (p-I-123 phenyl-) pentadecanoic acid after intracoronary tracer application. *Eur J Radiol* 1984;4:144–149.
- [319] Reske SN, Kunst EJ, Machulla HJ, Breull W, Winkler C. Comparison of cardiac (c-14) palmitic acid and  $\omega$  (p-I-123 phenyl-) pentadecanoic acid oxidation. *J Nucl Med* 1983;24:118 (abstr.).
- [320] Reske SN, Sauer W, Machulla HJ, Knust J, Winkler C. Metabolism of 15 (pI-123 iodophenyl-)pentadecanoic acid in heart muscle and noncardiac tissues. *Eur J Nucl Med* 1985;10:228–234.
- [321] Reske SN, Sauer W, Machulla HJ, Winkler C. 15-(p-I-123)phenyl pentadecanoic acid as a tracer of lipid metabolism. Comparison with 1-C-14 palmitic acid in murine tissues. *J Nucl Med* 1984;25:1335–1342.
- [322] Reske SN, Schön S, Schmitt W, Machulla HJ, Knopp R, Winkler C. Effect of myocardial perfusion and metabolic interventions on cardiac kinetics of phenylpentadecanoic acid (IPPA) I-123. *Eur J Nucl Med* 1986;12:S27–S31.
- [323] Reubsaet FAG, Veerkamp JH, Trijbels JMF, Monnens LAH. Total and peroxisomal oxidation of various saturated and unsaturated fatty acids in rat liver, heart and m. quadriceps. *Lipids* 1989;24:945–950.
- [324] Rifkin RD, Hood Jr WB. Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *N Engl J Med* 1977;297:681–686.
- [325] Rogers WJ, Russell RO, McDaniel HG, Rackley CE. Acute effects of glucose–insulin–potassium infusion on myocardial substrates, coronary blood flow and oxygen consumption in man. *Am J Cardiol* 1977;40:421–428.
- [326] Rosamund TL, Abendschein DR, Sobel BE, Bergmann SR, Fox KAA. Metabolic fate of radiolabeled palmitate in ischemic canine myocardium: implications for positron emission tomography. *J Nucl Med* 1987;28:1322–1329.



- [327] Rose CP, Goresky CA. Constraints on the uptake of labeled palmitate by the heart. The barriers at the capillary and sarcolemmal surfaces and the control of intracellular sequestration. *Circ Res* 1977;41:534–545.
- [328] Rose CP, Goresky CA. Interactions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System* (Renkin EM, Michel CC, Geifer (exec.ed.) SR, eds.). Bethesda, Maryland: Am Physiol Soc, 1984; pp. 781–798, pp. 781–798.
- [329] Ross Jr JR. Myocardial perfusion–contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076–1083.
- [330] Rowe MJ, Neilson JMM, Oliver MF. Control of ventricular arrhythmias during myocardial infarction by antilipolytic treatment using a nicotinic–acid analogue. *Lancet* 1975;1:295–300.
- [331] Rutenberg H, Pamintuan JC, Soloff LA. Serum–free–fatty–acids and their relation to complications after acute myocardial infarction. *Lancet* 1969;2:559–564.
- [332] Saddik M, Lopaschuk GD. Myocardial triglyceride turnover during reperfusion of isolated rat hearts subjected to a transient period of global ischemia. *J Biol Chem* 1992;267:3825–3831.
- [333] Saffitz JE, Corr PB, Lee BI, Gross RW, Willianson EK, Sobel BE. Pathophysiologic concentrations of lysophosphoglycerides quantified by electron microscopic autoradiography. *Lab Invest* 1984;50:278–286.
- [334] Saha GB, McIntyre WJ, Brunken RC, Go RT, Raja S, Wong CO, Chen EQ. Present assessment of myocardial viability by nuclear imaging. *Sem Nucl Med* 1996;26:315–335.
- [335] Saiki Y, Lopaschuk GD, Dodge K, Yamaya K, Morgan C, Rebeyka IM. Pyruvate augments mechanical function via activation of the pyruvate dehydrogenase complex in reperfused ischemic immature rabbit hearts. *J Surg Res* 1998;79:164–169.
- [336] Sambuceti G, Parodi O, Marzullo P, Giorgetti A, Fusani L, Puccini G, Salvadori P, l'Abbate A. Regional myocardial blood flow in stable angina pectoris associated with isolated significant narrowing of either the left anterior descending or left circumflex coronary artery. *Am J Cardiol* 1993;72:990–994.

- [337] Schad N, Wagner RK, Hallermeier J, Daus HJ, Vattimo A, Bertelli P. Regional rates of myocardial fatty acid metabolism: comparison with coronary angiography and ventriculography. *Eur J Nucl Med* 1990;16:205–212.
- [338] Schaefer S, Carr LJ, Kreutzer U, Jue T. Myocardial adaptation during acute hibernation: mechanisms of phosphocreatine recovery. *Cardiovasc Res* 1993; 27:2044–2051.
- [339] Schaffer JE, Lodish HF. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell* 1994;79:427–436.
- [340] Schaffer JE, Lodish HF. Molecular mechanism of long-chain fatty acid uptake. *Trends Cardiocasc Med* 1995;5:218–224.
- [341] Schelbert HR, Henze E, Phelps ME. Emission tomography of the heart. *Semin Nucl Med* 1980;10:355–373.
- [342] Schelbert HR, Henze E, Schon HR, Keen R, Hansen H, Selin C, Huang SC, Barrio JR, Phelps ME. C-11 palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. III. In vivo demonstration of the effects of substrate availability on myocardial metabolism. *Am Heart J* 1983;105:492–504.
- [343] Scheuer J, Stezoski SW. Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. *Circ Res* 1970;27:835–849.
- [344] Schmidt-Ott SC, Bletz C, Vahl C, Saggau W, Hagl S, Rüegg JC. Inorganic phosphate inhibits contractility and ATPase activity in skinned fibers from human myocardium. *Basic Res Cardiol* 1990;85:358–366.
- [345] Schneider CA, Taegtmeyer H. Fasting in vivo delays myocardial cell damage after brief periods of ischemia in the isolated working rat heart. *Circ Res* 1991; 68:1045–1050.
- [346] Schnitzler JA, Carley WW, Palade GE. Specific albumin binding to microvascular endothelium in culture. *Am J Physiol* 1988;254:H425–H437.
- [347] Schön HR, Schelbert HR, Robinson G, Najafi A, Huang SC, Hansen H, Barrio J, Kuhl DE, Phelps ME. C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. I. Kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium. *Am Heart J* 1982; 103:532–547.



- [348] Schoondervoerd K, Broekhoven-Schokker S, Hülsmann WC, Stam H. Enhanced lipolysis of myocardial triglycerides during low-flow ischemia and anoxia in the isolated rat heart. *Basic Res Cardiol* 1989;84:165–173.
- [349] Schoonderwoerd K, Broekhoven-Schokker S, Hülsmann WC, Stam H. Enhanced lipolysis of myocardial triglycerols during low-flow ischemia and anoxia in the isolated rat heart. *Basic Res Cardiol* 1989;84:165–173.
- [350] Schoonderwoerd K, van der Kraay T, Hülsmann WC, Stam H. Hormones and triacylglycerol metabolism under normoxic and ischemic conditions. *Mol Cell Biochem* 1989;88:129–137.
- [351] Schott RJ, Rohmann S, Braun ER, Schaper W. Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium. *Circ Res* 1990;66:1133–1142.
- [352] Schultz JJ, Hsu AK, Gross GJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta ( $\delta$ )–opioid receptor in the intact rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:2187–2195.
- [353] Schulz G, vom Dahl J, Kaiser HJ, Koch KC, Sabri O, Banneitz L, Cremerius U, Buell U. Imaging of beta-oxidation by static PET with 14(R,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-6-thiaheptadecanoic acid (FTHA) in patients with advanced coronary heart disease: a comparison with  $^{18}\text{F}$ FDG–PET and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –MIBI SPET. *Nucl Med Commun* 1996;17:1057–1064.
- [354] Schulz R, Guth BD, Pieper K, Martin C, Heusch G. Recruitment of an inotropic reserve in moderately ischemic myocardium at the expense of metabolic recovery: a model of short-term hibernation. *Circ Res* 1992;70:1282–1295.
- [355] Schulz R, Post H, Sakka S, Wallbridge DR, Heusch G. Increased tolerance to sustained low-flow ischemia by a brief episode of no-flow ischemia without intermittent reperfusion. *Circ Res* 1995;76:942–950.
- [356] Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G. Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993;88.
- [357] Schulz R, Rose J, Post H, Heusch G. Regional short-term hibernation in swine does not involve endogenous adenosine or  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels. *Am J Physiol* 1995; 268:H2294–H3201.

- [358] Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, Hansen H, Yeatmen L, Vinten-Johansen J, Selin C, Barrio J, Phelps ME. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:336–347.
- [359] Schwaiger M, Schelbert HR, Keen R, Vinten-Johansen J, Hansen H, Selin C, Barrio J, Huang SC, Phelps ME. Retention and clearance of C-11 palmitic acid in ischemic and reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:311–320.
- [360] Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, B.Grohman, Schoendube F, Sheehan FH, Uebis R, Buell U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1577–1585.
- [361] Severeid L, Conner WE, Long JP. The depressant effect of fatty acids on the isolated rabbit heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969;131:1239–1243.
- [362] Shepherd PR, Gould GW, Colville CA, McCoid SC, Gibbs EM, Kahn BB. Distribution of GLUT 3 glucose transporter in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;188:149–154.
- [363] Shetty M, Ismail-Beigi N, Loeb JN, Ismail-Beigi F. Induction of GLUT1 mRNA in response to inhibition of oxidative phosphorylation. *Am J Physiol* 1993; 265:C1224–C1229.
- [364] Shetty M, Loeb JN, Ismail-Beigi F. Enhancement of glucose transport in response to inhibition of oxidative metabolism: pre- and posttranslational mechanisms. *Am J Physiol* 1992;262:C527–C532.
- [365] Shihi K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987;253:H1470–H1476.
- [366] Shimonagata T, Nanato S, Kusuoka H, Ohara T, Inoue K, Yamada S, Nishimura Y, Matsubara N, Hori M, Nishimura T, Kubori S. Metabolic changes in hibernating myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty and the relation between recovery in left ventricular function and free fatty acid metabolism. *Am J Cardiol* 1998;82:559–563.
- [367] Shimonagata T, Nishimura T, Uehara T, Hayashida K, Kumita S, Ohno A, Nagata S, Miyatake K. Discrepancies between myocardial perfusion and free fatty

- acid metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Nucl Med Commun* 1993;14.
- [368] Shrago E. The effect of long chain fatty acyl CoA esters on the adenine nucleotide translocase in myocardial metabolism. *Life Sci* 1978;22:1–6.
- [369] Sidossis LS, Mittendorfer B, Chinkes D, Walser E, Wolfe RR. Effect of hyperglycemia–hyperinsulinemia on whole body and regional fatty acid metabolism. *Am J Physiol* 1999;276:E427–E434.
- [370] Sidossis LS, Wolfe RR. Glucose and insulin–induced inhibition of fatty acid oxidation: the glucose–fatty acid cycle reversed. *Am J Physiol* 1996;270:E733–E738.
- [371] Skopicki HA, Abraham SA, Weissman NJ, Mukerjee AK, Alpert NM, Fishman AJ, Picard MH, Gerwitz H. Factors influencing regional myocardial contractile response to inotropic stimulation. Analysis in humans with stable ischemic heart disease. *Circulation* 1996;94:643–650.
- [372] Sloof GW, Visser FC, Bax JJ, van Lingen A, Eersels J, Knapp Jr. FF, Teule GJJ. Increased uptake of iodine–123–BMIPP in chronic ischemic heart disease: comparison with fluorine–18–FDG SPECT. *J Nucl Med* 1998;39:255–260.
- [373] Sloof GW, Visser FC, Comans EFI, Groeneveld AB, Bax JJ, van Eenige MJ, van der Vusse GJ, Knapp Jr FF. Heterogeneity of DMIPP uptake and its relationship with heterogeneous myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1997;.
- [374] Sloof GW, Visser FC, Teerlink T, Comans EFI, van Eenige MJ, van der Vusse FJ, Knapp (Jr.) FF. Incorporation of radioiodinated fatty acids into cardiac phospholipids of normoxic canine myocardium. *Mol Cell Biochem* 1992;116:79–87.
- [375] Snyder DW, Crafford Jr WA, Glashow JL, Rankin D, Sobel BE, Corr PB. Lyso-phosphoglycerides in ischemic myocardium effluents and potentiation of the arrhythmogenic effects. *Am J Physiol* 1981;241:H700–H707.
- [376] Soloff LA. Arrhythmias following infusion of fatty acids. *Am Heart J* 1970;80:671–674.
- [377] Soufer R, Dey HM, Lawson AJ, Wackers FJ, Zaret BL. Relationship between reverse redistribution on planar thallium scintigraphy and regional myocardial viability: a correlative PET study. *J Nucl Med* 1995;36:180–187.

- [378] Stahl LD, Weiss HR, Becker LC. Myocardial oxygen consumption, oxygen supply/demand heterogeneity, and microvascular patency in regionally stunned myocardium. *Circulation* 1988;77:865–872.
- [379] Stam H, Hülsmann WC. The role of endogenous catecholamine in the depressive effect of free fatty acids on isolated, perfused rat hearts. *Basic Res Cardiol* 1978; 73:208–219.
- [380] Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:25–33.
- [381] Strauss HW, Harrison K, Langan JK, Lebowitz E, Pitt B. Thallium–201 for myocardial imaging: Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975;51:641–645.
- [382] Strauss HW, Yasuda T, Gold HK, Leinbach R, Barlai-Kovach M, Keech F, Tamaki N, Boucher CA, Elmaleh D, Livini E. Potential role of combined fatty acid and thallium imaging in patients with myocardial ischemia and infarction. *J Nucl Med* 1987;28:632(abstract).
- [383] Stremmel W. Fatty acid uptake in the heart: update 1998. *Nuklearmedizin* 1998; 37(suppl.):S1–S4.
- [384] Stremmel W, Strohmeyer G, Berk PD. Hepatocellular uptake of oleate is energy dependent, sodium linked, and inhibited by an antibody to hepatocyte plasma membrane fatty acid binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:3584–3588.
- [385] Styles CB, Noujaim AA, Jugdutt BI, Sykes TR, Turner C. Iodo fatty acid scintigraphy — What are we measuring? *Eur Heart J* 1985;6(suppl B):103–106.
- [386] Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, Lau YK, Böttcher M, G.Maurer, Phelps ME, Schelbert HR. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wallmotion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996;94:3146–3154.
- [387] Tadamura E, Kudoh T, Hattori N, Inubushi M, Magata Y, Lonishi J, Matsumori A, Nohara R, Sasayama S, Yoshiyayashi M, Tamaki N. Impairment of BMIPP uptake precedes abnormalities in oxygen and glucose metabolism in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1998;39:390–396.

- [388] Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol* 1994;19:59–113.
- [389] Taegtmeyer H, Goodwin GW, Doenst T, Frazier OH. Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart. *Am J Cardiol* 1997;80:3A–10A.
- [390] Taegtmeyer H, King LM, Jones BE. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 1998;82(suppl.):54K–60K.
- [391] Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Tonooka I, Komatani A, Tomoike H. Heterogeneous myocardial distribution of iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1992;19:775–782.
- [392] Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, Nohara R, Kambara H, Kawai C, Ikekubo K, Kato H. Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. *J Nucl Med* 1992;33:659–667.
- [393] Tanaka T, Kawamura K. Isolation of myocardial membrane long-chain fatty acid-binding protein: homology with a rat membrane protein implicated in the binding or transport of long-chain fatty acids. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1613–1622.
- [394] Tani M. Mechanisms of  $\text{Ca}^{2+}$  overload in reperfused ischemic myocardium. *Annu Rev Physiol* 1990;52:543–559.
- [395] Touchstone DA, Beller GA, Nygaard TW, Watson DD, Tedesco C, Kaul S. Functional significance of predischARGE exercise thallium-201 findings following intravenous streptokinase therapy during acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988;116.
- [396] Trach V, Buschmans-DenkEL E, Schaper W. Relationship between lipolysis and glycolysis during ischemia in isolated rat heart. *Basic Res Cardiol* 1986;81:454–452.
- [397] Ugolini V, Hansen CL, Kulkarni PV, Jansen DE, Akers MS, Corbett JR. Abnormal myocardial fatty acid metabolism in dilated cardiomyopathy detected by

- iodine-123 phenylpentadecanoic acid and tomographic imaging. *Am J Cardiol* 1988;62:923–928.
- [398] Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe — the EMPIRE study. *Eur Heart J* 1999; 20:157–166.
- [399] Uren N, Crake T, Lefroy D, de Silva R, Davies G, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:222–227.
- [400] van der Vusse GJ, Glatz JFC, Stam HCG, Reneman RS. Fatty acid homeostasis in the normoxic and ischemic heart. *Physiol Rev* 1992;72:881–940.
- [401] van der Vusse GJ, Roemen THM, Prinzen FW, Coumans WA, Reneman RS. Uptake and tissue content of fatty acids in dog myocardium under normoxic and ischemic conditions. *Circ Res* 1982;50:538–546.
- [402] van Eyk JE, Powers F, Law W, Larue C, Hodges RS, Solaro RJ. Breakdown and release of myofilament proteins during ischemia and ischemia/reperfusion in rat hearts. Identification of degradation products and effects on the pCa–force relation. *Circ Res* 1998;82:261–271.
- [403] van Nieuwenhoven FA, Verstijnen CPHJ, Abumrad NA, Willemsen PHM, van Eys GJJM, van der Vusse GJ, Glatz JFC. Putative membrane fatty acid translocase and cytoplasmic fatty acid-binding protein are co-expressed in rat heart and skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:747–752.
- [404] Vanoverschelde JLJ, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx GR, Depré C, Flameng W, Melin JA. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997;95:1961–1971.
- [405] Vanoverschelde JLJ, Wijns W, Depré C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, Bol A, Melin JA. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513–1523.
- [406] Vasdev SC, Kako KJ, Biro GP. Phospholipid composition of cardiac mitochondria and lysosomes in experimental myocardial ischemia in the dog. *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:1195–1200.

- [407] Veerkamp JH, van Moerkerk HTB. Peroxisomal fatty acid oxidation in rat and human tissues. Effect of nutritional state, clofibrat treatment and postnatal development in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1986;875:301–310.
- [408] Vik-Mo H, Mjøs OD, James MD, Neely RJ, Maroko PR, Ribeiro LGT. Limitation of myocardial infarct size by metabolic interventions that reduce accumulation of fatty acid metabolites in ischemic myocardium. *Am Heart J* 1986; 111:1048–1054.
- [409] Visser FC, van Eenige MJ, Westera G, den Hollander W, Duwel CM, van der Wall EE, Heidendal GA, Roos JP. Metabolic fate of radioiodinated heptadecanoic acid in the normal canine heart. *Circulation* 1985;72:565–571.
- [410] Visser FC, Westera G, Eenige MJ, van der Wall EE. The myocardial elimination rate of radioiodinated heptadecanoic acid. *Eur J Nucl Med* 1985;10:118–122.
- [411] Vyska K, Machulla HJ, Stremmel W, Faßbender D, Knapp WH, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Meyer H, Ernst EJ, Körfer R. Regional myocardial free fatty acid extraction in normal and ischemic myocardium. *Circulation* 1988; 78:1218–1233.
- [412] Vyska K, Stremmel W, Meyer W, Notohamiprodjo G, Minami K, Meyer H, Korfer R. Effects of temperature and sodium on myocardial and hepatocellular fatty acid uptake. *Circ Res* 1994;74:1–13.
- [413] van der Wall EE. Myocardial imaging with radiolabelled free fatty acids: A critical review. *Eur Heart J* 1985;6(suppl. B):29–38.
- [414] Wartman WB, Jennings RB, Tokoyama HO, Clabaugh GF. Fatty change of the myocardium in early experimental infarction. *Arch Pathol* 1956;62:318–323.
- [415] Weglicki WB, Low MG. Phospholipases of the myocardium. *Basic Res Cardiol* 1987;82(suppl.1):107–112.
- [416] Weiner JM, Apstein CS, Arthur JH, Pirzada FA, Hood Jr. WB. Persistence of myocardial injury following brief periods of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 1976;10:678–686.
- [417] Weiss AT, Maddahi J, Lew AS, Shaw PK, Ganz W, Swan HJ, Berman DS. Reverse redistribution of thallium–201: a sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct–related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:61–67.



- [418] Weiss J, Lamp S. Glycolysis preferentially inhibits ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in guinea pig cardiac myocytes. *Science* 1987;238:67–69.
- [419] Westera G, Visser FC. Myocardial uptake of radioactively labelled free fatty acids. *Eur Heart J* 1985;6(suppl B):3–12.
- [420] Wheeler TJ. Translocation of glucose transporters in response to anoxia in heart. *J Biol Chem* 1988;263:19447–19454.
- [421] Whitlow PL, Rogers WJ, Smith LR, McDaniel HG, Papapierto SE, Mantle JA, Logic JR, Russell RO, Rackley CE. Enhancement of left ventricular function by glucose–insulin–potassium infusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:811–820.
- [422] Whitmer JT, Idell-Wenger JA, Rovetto MJ, Nelly JR. Control of fatty acid metabolism in ischemic and hypoxic hearts. *J Biol Chem* 1978;251:4305–4309.
- [423] Wieler H, Kaiser KP, Kuikka JT, Henkel B, Frank J, Ladwein K. Standardized noninvasive assessment of myocardial free fatty acid kinetics by means of 15-(p-iodo-phenyl) pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-pPPA) scintigraphy: II. Clinical results. *Nucl Med Commun* 1992;13:168–185.
- [424] Willebrands AF, ter Welle HF, Tasseron SJA. The effect of a high molar FFA/albumin ratio in the perfusion medium on rhythm and contractility of the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5:259–273.
- [425] Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Gruenke LD, Morris DL, Craig JC. Metabolic fate of extracted glucose in normal human myocardium. *J Clin Invest* 1985; 76:1819–1827.
- [426] Wolfe RR. Metabolic interactions between glucose and fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl.):519S–526S.
- [427] Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport. *Circ Res* 1995;77:88–97.
- [428] Yamagishi H, Akioka K, Takagi M, Tanaka A, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H. Relation between the kinetics of thallium–201 in myocardial scintigraphy and myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1998;80:28–34.



- [429] Yamamichi Y, Kusuoka H, Morishita K, Shirakami Y, Kurami M, Okano K, Itoh O, Nishimura T. Metabolism of iodine-123-BMIPP in perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1995;36:1042–1050.
- [430] Yamamoto K, Som P, Brill AB, Yonekura Y, Srivastava SC, Meinken GE, Iwai J, Goodman MM, Knapp Jr. FF, Elmaleh DR, Livini E, Strauss HW. Dual tracer autoradiographic study of  $\beta$ -methyl-(1-<sup>14</sup>C)heptadecanoic acid and 15-p-(<sup>131</sup>I)-iodophenyl- $\beta$ -methylpentadecanoic acid in normotensive and hypertensive rats. *J Nucl Med* 1986;27:1178–1183.
- [431] Yanagishita T, Konno N, Goshi E, Katagiri T. Alterations in phospholipids in acute ischemic myocardium. *Jpn Circ J* 1987;5:41–50.
- [432] Yellon DM, Baxter GF. “A second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1023–1024.
- [433] Young LH, Renfu Y, Russell R, Hu X, Caplan M, Ren J, Shulman GI, Sinusas AJ. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415–422.
- [434] Zhang J, Ishibashi Y, Zhang Y, Eijgelshoven MHJ, Duncker DJ, Merkle H, Bache RJ, Ugurbil K, From AHL. Myocardial bioenergetics during acute hibernation. *Am J Physiol* 1997;273:H1452–H1463.
- [435] Zimmermann R, Mall G, Rauch B, Zimmer G, Gabel M, Zehelein J, Bubeck B, Tillmanns H, Hagl S, Kübler W. Residual Tl-201 activity in irreversible defects as a marker of myocardial viability. *Circulation* 1995;91:1016–1021.
- [436] Zimmermann R, Rauch B, Kapp M, Bubeck B, Neumann F, Seitz F, Stokstad P, Mall G, Tillmanns H, Kübler W. Myocardial scintigraphy with iodine-123 phenylpentadecanoic acid and thallium-201 in patients with coronary artery disease: a comparative dual-isotope study. *Eur J Nucl Med* 1992;19:946–954.

## Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Munz, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, für seine außerordentliche Unterstützung bei den klinischen und experimentellen Studien, die dieser Arbeit zugrunde liegen. Für die Möglichkeit, an seiner Klinik ein experimentelles Labor aufbauen zu dürfen, und sein kontinuierliches fachliches und menschliches Interesse empfinde ich große Dankbarkeit.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Baumann, Direktor der Klinik für Kardiologie, und seinen Mitarbeitern für die gute Zusammenarbeit, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Insbesondere Herrn Dr. Adrian Borges bin ich für die kollegiale und vertrauensvolle Zusammenarbeit und die große Sorgfalt bei der Durchführung der (streß-)echokardiographischen Untersuchungen zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Felix für die vielen Anregungen, die ich im Rahmen meiner Tätigkeit an seiner Klinik gewinnen durfte. Meine ersten Untersuchungen mit radioaktiv markierten Fettsäuren wurden an seiner Klinik durchgeführt und haben den Grundstein für die Entstehung dieser Arbeit gelegt. In diesem Zusammenhang danke ich ebenfalls Herrn Priv.-Doz. Dr. Michael Cordes für seine menschliche und fachliche Unterstützung.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Stephan Beckmann, ehemals Mitarbeiter der Kardiologischen Klinik im Universitätsklinikum Rudolf Virchow, für seine Freundschaft, viele anregende Diskussionen, und die echokardiographische Untersuchung von Infarkt-Patienten im Rahmen dieser Studien.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Ludger Dinkelborg, Schering AG, für die langjährige gute Zusammenarbeit, die ausgiebige Diskussion nuklearmedizinischer und anderer Fragestellungen und die unkomplizierte Hilfe beim Aufbau des Langendorff-Modells.

Mein herzlicher Dank gilt den Kollegen und Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik für die langjährige gute, kollegiale und menschlich angenehme Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt den von mir betreuten Doktoranden, insbesondere Frau Nicole Ernst, für ihre exzellente Arbeit bei der Präparation der Rattenherzen.

Mein tiefer Dank gilt meinen Eltern für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen. Gleiches gilt für Katja, die es in den letzten Jahren nicht immer leicht hatte, und Katrin, Andreas und Pebbles.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG  
gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, 09.03.2001